



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE  
PHARMACIE  
RABAT



Année : 2023

Thèse N° : 230

# PLACE DU TRAITEMENT ANTALGIQUE DANS LA DOULEUR DE L'ISCHÉMIE CRITIQUE

*Thèse*

Présentée et soutenue publiquement le: / / 2023

PAR

**Madame TAIE Omaima**

*Née le 17 Mai 1997 à Tétouan*

Pour l'Obtention du Diplôme de

**Docteur en Médecine**

Mots Clés : Ischémie critique- les antalgiques- cannabis thérapeutique- procédures analgésiques  
non médicamenteuses.

Membres du Jury :

**Monsieur Brahim LEKEHAL**

Professeur de Chirurgie Vasculaire Périphérique

**Président du jury**

**Monsieur Hassan Toufik CHTATA**

Professeur de Chirurgie Vasculaire Périphérique

**Directeur de thèse**

**Monsieur Samir EL KHLOUFI**

Professeur de Chirurgie Vasculaire Périphérique

**Juge**

**Monsieur Nabil MOATASSIM BILLAH**

Professeur de Radiologie

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالَ سُبْحَانَكَ اللَّهُمَّ إِنَّا كُنَّا ظَالِمِينَ  
إِنِّي كُنْتُ مِنَ الْعَالَمِينَ

سورة البقرة  
آية (٣٢)



## **DOYENS HONORAIRES :**

<b>1962 _ 1969:</b>	<b>Professeur Abdelmalek FARAJ</b>
<b>1969 _ 1974:</b>	<b>Professeur Abdellatif BERBICH</b>
<b>1974 _ 1981:</b>	<b>Professeur Bachir LAZRAK</b>
<b>1981 _ 1989:</b>	<b>Professeur Taieb CHKILI</b>
<b>1989 _ 1997:</b>	<b>Professeur Mohamed Tahar ALAOUI</b>
<b>1997 _ 2003:</b>	<b>Professeur Abdelmajid BELMAHI</b>
<b>2003 _ 2013:</b>	<b>Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI</b>
<b>2013 _ 2022:</b>	<b>Professeur Mohamed ADNAOUI</b>

## **ORGANISATION DECANALE :**

- *Doyen*  
*Professeur Brahim LEKEHAL*
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines*  
*Professeur Amal THIMOU*
- *Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*  
*Professeur Taoufiq DAKKA*
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*  
*Professeur Younes RAHALI*
- *Secrétaire Général*  
*Mr. Mohamed KARRA*

## **SERVICES ADMINISTRATIFS :**

- *Chef du Service des Affaires Administratives*  
*Mr. Abdellah KHALED*
- *Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*  
*Mr. Azzeddine BOULAAJOU*
- *Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*  
*Mr. Najib MOUNIR*
- *Chef du service des Finances*  
*Mr. Rachid BENNIS*
- *Chef du Service Informatique*  
*Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI*

# 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

## PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – [Clinique Royale](#)  
Anesthésie -Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne

### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Anesthésie Réanimation

Pr. BAYAHIA Rabéa

Néphrologie

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Chirurgie Générale

Pr. BERRAHO Amina

Ophtalmologie

Pr. BEZAD Rachid

Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des](#)

[Orangers Rabat](#)

Pr. CHERRAH Yahia

Pharmacologie [Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat](#)

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie- [Dir. Centre Anti Poison et de](#)

[Pharmacovigilance](#)

### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)

Pr. BENSOUDA Adil

Anesthésie Réanimation

Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya

Cardiologie

Pr. JIDDANE Mohamed

Anatomie

Pr. ZOUHDI Mimoun

Microbiologie

### Mars 1994

Pr. BEN RAIS Nozha

Biophysique

Pr. CAOUI Malika

Biophysique

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de](#)

[la FMPA](#)

Pr. EL AMRANI Sabah

Gynécologie Obstétrique

Pr. ERROUGANI Abdelkader

Chirurgie Générale – [Directeur du CHIS Rabat](#)

Pr. ESSAKALI Malika

Immunologie

Pr. ETTAYEBI Fouad

Chirurgie pédiatrique

Pr. IFRINE Lahssan

Chirurgie Générale

Pr. SENOUCI Karima

Dermatologie

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*  
Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Chirurgie Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V Rabat*

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER-RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie *Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat*  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique [Directeur Hôp. d'Enfants Rabat](#)  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie -  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat](#)  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique – [Doyen de la FMPR](#)  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

## **Décembre 2002**

Pr. AMEUR Ahmed\*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef\*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim\*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

## **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

## **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie [Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès](#)  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)  
Chirurgie Générale [Directeur de l' ERPLM](#)

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie orthopédie [Directeur HM Avicenne-Marrakech](#)  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)  
Pédiatrie

Pr. BENYASS Aatif\*  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. ZERAIDI Najia

#### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

#### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual\*  
Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid

Cardiologie  
Biophysique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie  
Hématologie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation Médicale  
Pneumo phtisiologie  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation

Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGADR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna\*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamya  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MSSROURI Rahal

Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Microbiologie  
Réanimation Médicale  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Biochimie-Chimie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Médecine interne  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp. des Spécialités Rabat*  
Anesthésie Réanimation *Directeur de la Clinique Royale*  
Anatomie *Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid*  
Biochimie-Chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie-orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-Entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani\*

### **Mars 2010**

Pr. FILALI Karim\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

### **Décembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir

### **l'UM6SS**

Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENSghir Mustapha\*

Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie-Réanimation [\*Directeur ERSSM\*](#)  
Médecine Aéronautique

Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Physiologie  
Microbiologie  
Biochimie- Chimie  
Chirurgie pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie pédiatrique  
Anatomie Pathologique

Pharmacologie [\*Doyen de la Faculté de Pharmacie de\*](#)

Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Anesthésie Réanimation

Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI NIZARE  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JAOUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir  
Pr. EL KORAICHI Alae  
Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
Pr. ERGUIG Laila  
Pr. FIKRI Meryem  
Pr. GHFIR Imade  
Pr. IMANE Zineb  
Pr. IRAQI Hind  
Pr. KABBAJ Hakima  
Pr. KADIRI Mohamed\*  
Pr. LATIB Rachida  
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
Pr. MEDDAH Bouchra  
Pr. MELHAOUI Adyl  
Pr. MRABTI Hind  
Pr. NEJJARI Rachid  
Pr. OUBEJJA Houda  
Pr. OUKABLI Mohamed\*  
Pr. RAHALI Younes  
Pr. RATBI Ilham  
Pr. RAHMANI Mounia  
Pr. REDA Karim\*  
Pr. REGRAGUI Wafa  
Pr. RKAIN Hanan  
Pr. ROSTOM Samira  
Pr. ROUAS Lamiaa  
Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
Pr. SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan\*  
Pr. ZERHOUNI Hicham

Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie *Président de la Ligue N. de L. contre les M. CV*  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologique  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Pharmacologie  
Neuro-chirurgie  
Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*  
Génétique  
Neurologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie pédiatrique

Pr. ZINE Ali\*

Traumatologie orthopédie

### **AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

### **MAI 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\*

Toxicologie

### **JUIN 2013**

Pr. BENALI Bennaceur

Médecine du Travail

### **MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah

Chirurgie Thoracique

Pr. BENCHAKROUN Mohammed\*

Traumatologie- Orthopédie

Pr. BOUCHIKH

Mohammed Chirurgie Thoracique

Pr. EL KABBAJ Driss\*

Néphrologie

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira\*

Biochimie-Chimie

Pr. HARDIZI Houyam

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pr. HASSANI Amale\*

Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila

Pneumologie

Pr. JEAIDI Anass\*

Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad\*

Génécologie-Obstétrique

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE

Pr. SEKKACH Youssef\*

Médecine Interne

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Génécologie-Obstétrique

### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKASSEM Rachid\*

Pédiatrie

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Médecine Légale

Pr. BEKKALI Hicham\*

Anesthésie-Réanimation

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Biochimie-Chimie

Pr. DERRAJI Soufiane\*

Pharmacie Clinique

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Anatomie

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL MARJANY Mohammed\*

Radiothérapie

Pr. FEJJAL Nawfal

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Pr. JAHIDI Mohamed\*

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Pr. LAKHAL Zouhair\*

Cardiologie

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Anesthésie-Réanimation

Pr. RAMI Mohamed

Chirurgie pédiatrique

Pr. SABIR Maria

Psychiatrie

Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

### **AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem

Dermatologie

Pr. TAHIRI Latifa

Rhumatologie

### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Noureddine\*

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Oto-Rhino-Laryngologie

### **JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAITI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Chirurgie Générale  
Immunologie

### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **MAI 2018**

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa  
Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et Hygiène  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Oncologie Médicale

#### **NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

## **NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq\*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid\*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah\*  
Pr. BASSIR Rida Allah  
Pr. BOUATTAR Tarik  
Pr. BOUFETTAL Monsef  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed\*  
Pr. BOUZELMAT Hicham\*  
Pr. BOUKHRIS Jalal\*  
Pr. CHAFRY Bouchaib\*  
Pr. CHAHDI Hafsa\*  
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD\*  
Pr. DAMIRI Amal\*  
Pr. DOGHMI Nawfal\*  
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir  
Pr. EL ANNAZ Hicham\*  
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi\*  
Pr. EL HJOUI Abderrahman\*  
Pr. EL KAOUI Hakim\*  
Pr. EL WALI Abderrahman\*  
Pr. EN-NAFAA Issam\*  
Pr. HAMAMA Jalal\*  
Pr. HEMMAOUI Bouchaib\*  
Pr. HJIRA Naouafal\*  
Pr. JIRA Mohamed\*  
Pr. JNIENE Asmaa  
Pr. LARAQUI Hicham\*  
Pr. MAHFOUD Tarik\*  
Pr. MEZIANE Mohammed\*  
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes\*  
Pr. MOUZARI Yassine\*  
Pr. NAOUI Hafida\*  
Pr. OBTEL MAJDOULINE  
Pr. OURRAI ABDELHAKIM\*  
Pr. SAOUAB RACHIDA\*  
Pr. SBITTI YASSIR\*  
Pr. ZADDOUG OMAR\*  
Pr. ZIDOUH SAAD\*

Néphrologie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-Obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie-Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Traumatologie-Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Neuro-chirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-Réanimation  
Pharmacie-Galénique  
Virologie  
Gynécologie-Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Radiologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Dermatologie  
Médecine interne  
Physiologie  
Chirurgie-Générale  
Oncologie Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Parasitologie-Mycologie  
Médecine préventive, santé publique et Hygiène  
Pédiatrie  
Radiologie  
Oncologie Médicale  
Traumatologie-Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation

## **NOVEMBRE 2020**

Pr. LALYA ISSAM\*

Radiothérapie

## **SEPTEMBRE 2021**

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFI	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Naoual*	Médecine Interne
Pr. EL QATNI Mohamed*	Médecine Interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem*	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine Interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

---

(\*) Enseignants Chercheurs Militaires

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la</i>
<i>Coop.</i>	
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

### PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique ( <i>mis en disponibilité</i> )
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

---

Mise à jour le 20/02/2023

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

*Le Doyen*



# **DEDICACES**



*A ALLAH*

*Louange à Dieu de m'avoir offert l'honneur d'apporter la joie et soigner les souffrants. Je vous dois ce que je suis et ce que je serai. Mon Dieu, je sollicite un bon esprit pour partager, un bon cœur pour aimer, une bonne foi pour exceller et une bonne conscience pour exercer, Amen !*

*A mes chers parents ;*

*C'est avec une joie immense et le cœur ému que je vous dédie cette thèse pour votre affection inépuisable et vos précieux conseils.*

*A ma mère Milouda MAZID,*

*Mon amour, tu as été toujours présente dans les moments les plus belles et critiques de ma vie, ce fut grâce à tes encouragements que je suis arrivée à choisir cette noble profession, et grâce à tes conseils judicieux que je suis devenue ce que je suis. Les mots ne suffiront jamais pour te décrire, mais je profite de cette occasion pour te remercier énormément pour tout ce que tu as fait et tu faisais encore pour nous... ma formidable maman, je t'adore !*

*A mon père Ali TAIE,*

*On dit que la personnalité de la fille est celle de son père ; tu es ma fierté, mon soutien, ma source d'inspiration et de motivation me poussant toujours à viser très haut. Tu es l'exemple d'un père qui a tant sacrifié pour ses enfants et c'est grâce à toi que j'ai appris la valeur d'avoir une volonté et une persévérance. Ton honnêteté, ta détermination, ta conscience et avant tout ta force et ton amour me comblaient et m'a rendue la fille que je suis et dont tu es fière.*

*A ma chère sœur Najlaa,*

*Tu étais et tu resteras toujours ma meilleure amie, que de beaux souvenirs partagés dans notre enfance, tu es le symbole de fidélité, de tendresse, et de soutien. Mon âme sœur, ma Consoeur, tu m'épaulais tout le temps, on a survécu toutes les deux le chemin infini de notre cursus médical. Maintenant, nous avons grandi, mûri, mais une chose est sûre : ma fierté est inexprimable, mon amour est infini envers la meilleure néphrologue ;*

*Dr Najlaa TAIE !*

*A ma chère Soundous,*

*La princesse de la maison, ma sœur... en toi, j'ai trouvé tout l'amour, le réconfort et le soutien possibles. Grâce à toi, j'ai eu le courage et la force de continuer, tu es sans doute mon point de repère, l'ancre de ma vie.*

*Sache que je suis énormément fière de toi !*

*Je te dédie ce travail et je te souhaite une vie pleine de succès, je t'aime fort ma petite !*

***A mon cher Mohamed Adib,***

*Mon frère gâté, la joie de la maison, à qui j'ai eu l'occasion de choisir son prénom "Adib" pour une personne qui sera noble et sage dans le futur comme le signifie ton prénom.*

*Et là déjà 14 ans, je te vois un vrai Homme qui ressemble à son père, un Homme qui marquera sans doute l'avenir avec un grand succès ! Je te dédie mon grand ce travail en attendant le tien un jour, peu importe la carrière que tu choisiras, sache que je serai toujours de tes côtés*

***A mes très chères grand-mères : MAZID Yamina et EL FILALI Mimounte***

*Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de dire et répéter dans vos prières.*

*Que Dieu vous accorde bonne santé et longue vie, et merci énormément pour tout !*

***A la mémoire de mes grands-pères TAIE Mohammed et MAZID Kaddour ;***

*Que ce travail soit une prière pour le repos de votre âme. Que dieu tout puissant vous accorde sa clémence et sa miséricorde.*

***A ma très chère tante Najat MAZID,***

*Pour une formidable femme, qu'on considère notre deuxième maman, tu étais toujours de nos côtés, les mots ne suffiront pas pour décrire ma gratitude envers tes sacrifices ! Je te dédie ce travail avec plein d'amour, d'affection et de respect envers la personne que tu es !*

***A toute la famille TAIE et MAZID,***

*Je vous dédie ce travail en réponse à votre amabilité et sympathie, mes profondes gratitude pour votre présence qui m'encourage à exceller et à porter notre nom avec fierté !*

***A mes amies d'enfance les plus fidèles : Nouha et Yousra***

*Ma chère Nouha, tu sais comme personne me remonter le moral quand je ne vais pas bien et tu as pu m'accompagner dans toutes les étapes de ma vie. Merci pour ton écoute, ton support, merci tout simplement de m'avoir sincèrement aimé !*

*Yousra, ma belle, en t'écrivant ces mots je ne peux cacher mon sourire que tu sais dessiner inconsciemment sur mon visage. J'ai eu la chance de connaître l'humble et la sage personne que tu es, je te remercie encore une fois d'être toujours à l'écoute même si la distance nous sépare !*

*Mes meilleurs, je dédie ce travail à notre amitié que j'espère dura le long de la vie !*

***A tous ceux qui m'aiment, je vous dédie ce travail !***



# **REMERCIEMENTS**



*A notre maitre Président de thèse*

*Monsieur LEKEHEL Brahim,*

*Doyen de la faculté de médecine et de pharmacie Rabat*

*Chef de service "chirurgie D" au CHU Ibn Sina Rabat*

*Je tiens à vous remercier de l'honneur que vous m'avez donné en acceptant de  
siéger à la présidence de ma thèse.*

*Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour l'intérêt que vous avez porté pour  
ce projet, espérant qu'il soit à la hauteur de vos attentes.*

*A notre maitre et rapporteur de thèse*

*Monsieur CHATA Hassan Toufik,*

*Chef de service de la chirurgie vasculaire Périphérique à l'HMIMV*

*Les mots ne sont pas suffisants pour témoigner du respect et de l'estime que je  
porte à votre égard, je suis fière de m'avoir choisie pour traiter ce sujet assez  
passionnant et d'actualité.*

*Je vous remercie également pour l'accueil chaleureux au sein de votre service, pour  
le temps que vous m'avez accordé ainsi que la passion pour le travail que vous  
m'avez transmis.*

*A notre maitre et juge de thèse*

*Monsieur EL KHLLOUFI Samir*

*Professeur en chirurgie vasculaire Périphérique*

*Je suis très reconnaissante de l'honneur que vous m'avez porté en acceptant de juger ce travail. Sur les bancs de la faculté j'ai bénéficié de votre enseignement précis et clair. Votre compétence, votre respect envers ce métier noble se voit dans le perfectionnisme de vos schémas qui me servaient toujours. Veuillez agréer, cher maitre, mon éternelle reconnaissance.*

*A notre maitre et juge de thèse*

*Monsieur MOATASSIM BILLAH Nabil*

*Professeur de radiologie*

*C'est un grand honneur que vous soyez présent au sein de notre jury. Vos compétences pédagogiques et votre expertise sont très appréciées. Votre rigueur de travail, votre amabilité ainsi que votre professionnalisme devront être sans doute un exemple pour exercer correctement la médecine. Mes expressions de respect et de reconnaissance envers votre personne.*

*A notre maitre et co-rapporteur de thèse*

*Monsieur BAKKALI Tarik*

*Professeur Assistant en chirurgie vasculaire Périphérique*

*Je vous remercie énormément de m'avoir encadré dans ce travail, tout mon respect pour la personne que vous êtes, votre accompagnement, disponibilité, expertise, et votre aide précieuse ont dynamisé ma méthode de travail.*

*Je tiens également à vous remercier pour le temps que vous n'hésitez pas à m'accorder à chaque visite. Vos nombreux conseils ne m'ont jamais fait défaut, et je suis heureuse de vous exprimer ici ma respectueuse reconnaissance.*

# LISTE DES ABREVIATIONS

MAP : Maladie Artérielle Périphérique

EVA : Evaluation Visuelle Analogique

ICM : Ischémie critique des membres

AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

IPSC : Index de pression systolique au niveau de la cheville

TASC : The Trans-Atlantic Inter-Society Consensus

ABI : Ankle Brachial Index

GENOA: Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy

AVC : Accident vasculaire cerebral

LDL : Low density lipoprotein

HbA1C: Hémoglobine glyquée

HTA : Hypertension artérielle

IC : Ischémie critique

TBI : Toe Brachial Index

TcPO2 : Pression d'oxygène transcutanée

DUS : Echographie duplex

AT : Angiographie par tomographie

ARM : Angiographie par résonance magnétique

TDM : Tomodensitométrie multi-détecteur

ICC : Ischémie critique chronique

DEB : Drug eluting balloon

DES : Drug-eluting stent

PREVENT III: Project of Ex-Vivo Graft Engineering via Transfection III

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

LP : Libération prolongée

IMAO : Inhibiteur de la monoamine oxydase

TTS-BUP : Transdermal buprenorphine

AMM : Autorisation de mise sur le marché

CBZ : Carbamazépine  
ATC : Antidépresseurs tricycliques  
NNT : Number needed to treat  
IRSN : Inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline  
GRADE : Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation  
FDA : Food and drug administration  
SCS : Stimulation de la moelle épinière  
TENS : La stimulation électrique transcutanée des nerfs  
ECR : Etude croisée randomisée  
PENS : Stimulation électrique percutanée des nerfs  
 $\Delta$ 9-THC : Delta 9-tétrahydrocannabinol  
CBD : Cannabidiol  
OMS : Organisation mondiale de la santé  
J-C : Jésus Christ  
CBDV : Cannabidivarine  
THCV : la  $\Delta$ 9-tétrahydrocannabivarine  
2- AG : 2- arachidonulglycérol  
CBN : Cannabinol  
SNC : Système nerveux central  
SAS-B : Sustainability Accounting Standards Board  
CYP450 : Cytochrome P450  
CYP3A4 : Cytochrome P3A4  
CYP2C19 : Cytochrome P2C19  
CGMP : Current Good Manufacturing Practice  
SNP : Système nerveux périphérique  
Delta-8-THC : Delta-8-tétrahydrocannabinol  
MTT : Méthylthiazoltetrazolium  
CBG : Cannabigerol  
CBC : Cannabichromene  
COX : Enzymes de la cyclooxygénase

ECS : Système endocannabinoïde

AEA : Arachidonoyl éthanolamide

2-AG : 2-arachidonoyl glycérol

Les récepteurs CB1 : Les récepteurs cannabidiol 1

Les récepteurs CB2 : Les récepteurs cannabidiol 2

AMP cyclique : L'adénosine monophosphate cyclique

MAP kinase : Mitogen activated protein kinase

SEP : Sclérose en plaque

VIH : Virus d'immunodéficience humaine

PR : Polyarthrite rhumatoïde

NRS : Echelle d'évaluation numérique

CE : Cellules endothéliales vasculaires

CMLV : Cellules musculaires lisses vasculaires

BID : 2 fois par jour

ONSA : l'Office National de Sécurité Sanitaire des Produits Alimentaires

ICC : Ischémie critique chronique



## **LISTE DES ILLUSTRATIONS**



## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1 : Exemple d'un doigt ulcéreux dû à l'ischémie critique .....	6
Figure 2 : Réalisation de la mesure de la pression artérielle systolique.....	8
Figure 3 : La forme la plus connue de la consommation du cannabis .....	62
Figure 4 : Répartition régionale du cannabis au Maroc .....	64
Figure 5 : Zones du Maroc éligibles à la culture légale du cannabis .....	67
Figure 6 : Thérapie miroir chez une femme a l'hôpital Northeast rehabilitation.....	72

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1 : Classification Fontaine .....	5
Tableau 2 : Classification de Rutherford.....	5

# SOMMAIRE

<b>Introduction</b> .....	<b>1</b>
<b>I. Généralités sur l'ischémie critique des membres inférieurs</b> : .....	<b>4</b>
1. Définition : .....	4
2. La symptomatologie clinique : .....	6
3. Index de pression systolique : .....	7
4. Un peu d'histoire : .....	8
5. Epidémiologie : .....	10
5.1. Facteurs de risque : .....	10
6. Physiopathologie de la maladie : .....	12
7. Diagnostic positif : .....	12
7.1. Bilan angiologique : .....	12
7.2. Imagerie : .....	13
7.2.1. Échographie doppler / duplex : .....	13
7.2.2. Angiographie par tomographie (AT) et angiographie par résonance magnétique (ARM) : .....	14
8. Traitement : .....	15
8.1. Traitement pharmacologique : .....	15
8.2. Traitement endovasculaire : .....	16
8.3. Traitement chirurgical : .....	17
8.4. Traitement non pharmacologique .....	18
8.4.1. La sympathectomie lombaire : .....	18
8.4.2. Oxygène hyperbare .....	19
<b>II. Prise en charge médicale de la douleur artérielle</b> : .....	<b>20</b>
1. Douleur vasculaire : .....	20
1.1. Définition : .....	20

1.2. Mécanismes physiopathologiques impliqués dans la douleur de l'ischémie critique	21
2. Traitement médical de la douleur artéritique :	21
2.1. Antalgiques :	22
2.1.1. Tramadol :	22
2.1.2. La morphine :	23
2.1.3. L'Oxycodone :	24
2.1.4. La méthadone :	25
2.1.5. La Buprénorphine :	26
2.2. Antiépileptiques :	27
2.2.1. Gabapentine :	27
2.2.2. Prégabaline :	28
2.2.3. Carbamazépine :	28
2.3. Les antidépresseurs :	29
2.3.1. Les antidépresseurs tricycliques :	30
2.3.2. Les antidépresseurs sérotoninergiques et noradrénergiques :	31
2.3.3. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine :	32
3. Traitement radiologique interventionnel	34
3.1. La neurostimulation :	34
3.1.1. La stimulation périphérique non invasive	35
3.1.2. La stimulation périphérique invasive :	36
<b>III. Cannabis thérapeutique et l'ischémie critique :</b>	<b>37</b>
1. Introduction au cannabis :	37
1.1. Les différentes formes du cannabis :	37
1.2. L'histoire du cannabis :	38
2. La composition chimique du cannabis :	40

2.1. Les phytocannabinoides : .....	41
2.1.1. Le cannabidiol (CBD) : .....	41
2.1.2. D9-Tétrahydrocannabinol : .....	46
2.1.3. Le cannabinoïde : .....	48
2.2. Les autres constituants du cannabis : .....	49
3. Le système endocannabinoïde : .....	50
3.1. Les récepteurs cannabinoïdes : .....	52
3.2. Le système endocannabinoïde et la douleur : .....	53
4. Etude clinique du cannabis sur l'ischémie critique : .....	54
4.1. Effet thérapeutique du cannabis sur la douleur : .....	54
4.2. Effet protecteur et néfaste .....	61
4.3. Consommation de cannabis et réduction du traitement des opioïdes : .....	63
5. Le cannabis au Maroc : .....	64
5.1. L'histoire du cannabis au Maroc : .....	65
<b>IV. Nouvelles méthodes analgésiques non médicamenteuse pour la douleur : .....</b>	<b>70</b>
1. Hypnose pour les douleurs neuropathiques chroniques : .....	70
2. Acupuncture associée à la psychothérapie : .....	71
3. La thérapie miroir : .....	72
<b>V. Discussion : .....</b>	<b>74</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>78</b>
<b>Résumés.....</b>	<b>80</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>84</b>



# **INTRODUCTION**



L'ischémie critique est une forme grave de la maladie artérielle périphérique, ou MAP, mais moins fréquente que la claudication. La MAP est causée par l'athérosclérose, c'est-à-dire le durcissement et le rétrécissement des artères au fil du temps en raison de l'accumulation de dépôts graisseux appelés plaque.

Il s'agit d'une affection chronique se traduisant par une douleur intense dans les pieds ou les orteils, même au repos, nécessitant un traitement antalgique dépendant du degré de la douleur (évaluée par EVA).

L'évolution de la maladie artérielle des membres inférieurs vers une ischémie critique n'est pas linéaire ; ses caractéristiques cliniques peuvent donc être insidieuses, et ce qui distingue l'ischémie critique de la forme stable ; c'est l'altération de la régulation de la circulation macrovasculaire et microvasculaire provoquant l'incapacité des mécanismes de protection innés à maintenir une perfusion du lit capillaire.

Les symptômes se développent en quelques minutes, voire en quelques heures ou jours, et vont d'une claudication intermittente nouvelle ou aggravée à une douleur intense au repos, une paresthésie, une faiblesse musculaire, une paralysie, voire une gangrène.

Associée à une morbidité et une mortalité importantes et à des coûts de prise en charge élevés, elle comporte un risque élevé d'amputation et d'infection locale. En outre, les complications cardiovasculaires restent une préoccupation majeure. Bien qu'il s'agisse d'une entité bien connue et que de nouvelles avancées technologiques et thérapeutiques aient été réalisées, cette affection reste mal prise en charge, avec une hétérogénéité importante, notamment dans les centres non expérimentés.

La description classique des patients souffrant est regroupée dans un moyen mnémotechnique connu sous le nom des "6 P" : douleur, pâleur, paralysie, déficit du pouls, paresthésie et poïkilothermie [1]. Et bien que la douleur soit un problème important pour la plupart des patients atteints d'ischémie critique, elle est souvent mal prise en charge. Un mauvais contrôle de la douleur peut réduire les niveaux de symptômes observés chez les patients atteints d'une maladie retentissant sur la capacité fonctionnelle.

Comme aucun essai clinique randomisé n'a été mené dans le cadre de l'ischémie critique, les recommandations de bonnes pratiques doivent être tirées d'autres conditions dans lesquelles la douleur sévère est un facteur majeur. La gestion de la douleur ischémique dans l'ischémie critique est souvent compliquée par une douleur neuropathique coexistante, en particulier chez les patients atteints de diabète.

L'objectif de ce travail est de nous intéresser au traitement médico-antalgique de l'ischémie critique et les dernières recommandations de la prise en charge, en répondant à ces questions :

- Quelle est la nature de cette douleur ?
- Quels sont les facteurs en cause, et par quels mécanismes surviennent-elles ?
- Est-ce que les traitements antalgiques habituels sont suffisants pour gérer la douleur et soulager le patient ?
- Quelle est la place de la radiologie interventionnelle pour une meilleure prise en charge de la douleur ?
- Devrait -on s'investir dans le cannabis thérapeutique pour une meilleure gestion de la douleur de l'ischémie critique ?

Nous allons tout d'abord aborder la question de l'ischémie critique dans son ensemble, afin de mettre en évidence les éléments qui seront mis en exergue dans notre étude.

Nous répondrons ensuite aux différents objectifs de notre travail, à travers des revues de la littérature, des différentes recherches scientifiques, puis, par une synthèse des données des études rétrospectives réalisés surtout aux Etats-Unis, Canada, Suisse et en France.

# **I. Généralités sur l'ischémie critique des membres inférieurs :**

## **1. Définition :**

L'ischémie critique des membres (ICM), également connue sous le nom d'ischémie chronique menaçante des membres (ICM), est la forme la plus grave de maladie artérielle périphérique (MAP). La MAP est due à l'obstruction des artères des jambes par l'athérosclérose ou l'accumulation de plaques.

En fonction de la localisation et de la gravité de ce blocage, les personnes atteintes de MAP peuvent ne présenter aucun symptôme ou avoir des douleurs à la marche ou des ulcères du pied qui ne guérissent pas à cause de la mauvaise circulation sanguine.

L'ischémie critique des membres est considérée comme le stade ultime de l'artériopathie des membres inférieurs (AOMI) : le point de non-retour dans l'équilibre entre l'apport métabolique et la demande des membres inférieurs en O<sub>2</sub>.

Par conséquent, le terme d'ischémie critique ne doit être utilisé que pour les patients atteints d'une maladie ischémique chronique, avec des symptômes depuis au moins 2 semaines (douleur ischémique chronique au repos, ulcères ou gangrène) et en plus d'une artériopathie occlusive objectivement prouvée, déclenchant une succession d'événements physiopathologiques conduisant finalement aux symptômes graves typiques.

L'ischémie critique d'un membre peut être décrite par les stades III et IV de la classification de Fontaine et les catégories 4 à 6 du système de classification de Rutherford, comme le montre les deux tableaux ci-dessous.

**Tableau 1 : Classification Fontaine**

<b>Stades</b>	<b>Symptômes</b>	
<b>Stade 1</b>	Pas de symptômes	
<b>Stade 2</b>	Claudications intermittentes :	
	2 a	Claudication à une distance >200 m
	2 b	Claudication à une distance inférieure ou égale à 200m
<b>Stade 3</b>	Douleurs nocturnes et/ou de repos	
<b>Stade 4</b>	Nécrose tissulaire et/ou gangrène du membre	

**Tableau 2 : Classification de Rutherford**

<b>Grade</b>	<b>Catégorie</b>	<b>Symptômes</b>
<b>0</b>	<b>0</b>	Asymptomatique
<b>I</b>	<b>1</b>	Claudication légère
	<b>2</b>	Claudication modérée
	<b>3</b>	Claudication sévère
<b>II</b>	<b>4</b>	Douleur de repos
<b>III</b>	<b>5</b>	Ulcération ischémique ne dépassant pas l'ulcère des doigts du pied
	<b>6</b>	Ulcères ischémiques sévères ou gangrène franche

Dans le cas de l'ischémie critique, l'obstruction des artères des jambes est si grave qu'un débit sanguin suffisant ne peut atteindre les jambes et les pieds. Cette diminution du flux sanguin peut provoquer un certain nombre de symptômes, notamment une douleur dans le pied ou la jambe, même sans marcher, une dégradation de la peau due à la diminution du flux sanguin, et l'incapacité de guérir une blessure superficielle ou profonde au pied.

Si la peau du pied ne peut pas cicatriser, une infection ou une gangrène peuvent se développer et conduire à l'amputation.

La figure 1 montre l'exemple d'un patient souffrant d'un ulcère du pied dû à une ischémie critique



**Figure 1 : Exemple d'un doigt ulcéréux dû à l'ischémie critique**

*N.B : L'ischémie critique des membres inférieurs est une affection chronique qui constitue une forme avancée de la maladie artérielle périphérique (MAP), une affection qui touche les vaisseaux sanguins des extrémités.*

*Par contre, l'ischémie aiguë d'un membre est une diminution ou une perte soudaine et rapide de la circulation sanguine dans les membres inférieurs.*

En outre, les patients souffrant d'une ischémie critique présentent un plus grand risque cardiovasculaire que ceux qui souffrent de claudication intermittente [1].

## **2. La symptomatologie clinique :**

### ***\*Les douleurs de repos d'origine ischémique :***

1. Apparaissant en position de décubitus ou à la surélévation du talon au-dessus du plan du lit.
2. Intéressant l'avant-pied (les orteils 9 fois /10, parfois les têtes de métatarses, rarement la partie plus proximale du pied ; le malade les décrit volontiers en coiffant l'avant-pied de sa main).
3. Calmées par la position verticale de la jambe.

**\*Les troubles trophiques :** sont distaux intéressant d'abord les orteils et le pied au niveau de zones de pression ou de frottement (orteils déformés, tête de 1er ou 5ème métatarse, talon) et sont  $\pm$  douloureux.

**\*Signes d'Insuffisance Artérielle Chronique du pied** (après avoir défini le contexte et procédé à la palpation des pouls et à l'auscultation ilio-fémorale)

On palpe les pulpes digitales et la coque talonnière. En ischémie chronique sévère, elles s'atrophient et donnent un aspect de fruit flétri, de pulpes digitales déshabitées (syndrome de la pulpe vide) et de contact direct avec le calcanéum à travers une peau amincie (contact calcanéen).

**\*Signes hémodynamiques :** On note un changement de couleur du pied et de la semelle plantaire.

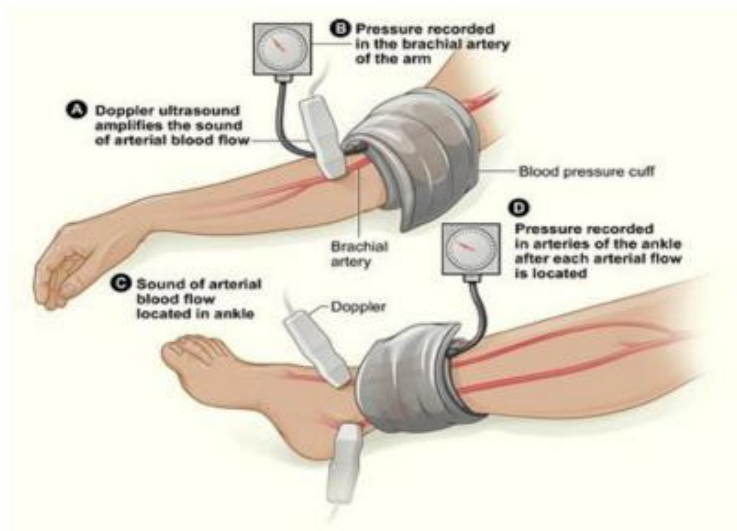
-*Signe de Ratschow* : À la jambe pendante, le pied prend une teinte rose prononcée avec une tendance cyanique, d'autant plus nette que la peau à ce stade est plus volontiers fine et luisante.

-*Signe de Buerger* : En surélevant le talon du lit, la semelle plantaire tend à se décolorer.

### **3. Index de pression systolique :**

C'est un examen simple, indolore, souvent utilisé dans les campagnes de dépistage, et aussi au niveau des structures hospitalières.

C'est le rapport entre la tension artérielle de la cheville et celle du bras qui peut révéler une rigidité artérielle ou une AOMI. Normalement, cet index est égal à 1 car la pression artérielle systolique est égale aux membres supérieurs et inférieurs. S'il est supérieur à 1,3, cela témoigne d'une incompressibilité des artères et de leur rigidité. L'AOMI est confirmée lorsque l'IPSC est inférieur à 0,9. Cet index, s'il est inférieur à 0,6, confirme la présence d'une ischémie critique chronique mettant en péril le membre et imposant une revascularisation en semi-urgence.



**Figure 2 : Réalisation de la mesure de la pression artérielle systolique**

#### **4. Un peu d'histoire :**

L'histoire de la reconnaissance et du traitement chirurgical de l'ischémie des membres inférieurs remonte au Moyen Âge. On attribue aux saints jumeaux Comas et Damien le sauvetage d'un membre gangrené au 13<sup>e</sup> siècle.

Les sites des médecins qui ont suivi ont développé les théories de l'écoulement du sang, l'anatomie de la circulation artérielle, et ont reconnu que la maladie occlusive était la cause de l'ischémie et de la gangrène des membres.

Dans les années 1960, l'ère de l'intervention endovasculaire est née grâce au travail de pionnier de Charles Dotter, qui a mis au point des techniques permettant d'obtenir une image des artères malades lors d'une procédure. Le développement de fils-guides, de ballons d'angioplastie et de stents a rapidement suivi.

Il existe un taux élevé de mortalité et de perte de membre associés à l'ICM (près d'un patient sur cinq patients au cours d'un suivi médian d'un an).

Les plaies ou les ulcères étaient plus susceptibles de s'aggraver. Il existe des preuves que les progrès du traitement médical ont amélioré les résultats après 1997.

De nombreuses études rapportent l'efficacité des interventions médicales et chirurgicales. Les traitements médicaux vont de l'utilisation d'agents comme la prostacycline, l'hydroxyéthylrutoside et la warfarine, les cellules mononucléaires de la moelle osseuse, le facteur de croissance non viral, le facteur de croissance des fibroblastes et le facteur de croissance des hépatocytes, la thérapie génique. Ces thérapies médicales présentent une efficacité variable [2] [3] [4] [5] [6].

L'angioplastie, avec ou sans pose d'une de stent, et le pontage sont des interventions chirurgicales largement utilisées et donnent des résultats tangibles sur la diminution de la mortalité et de la perte de membres tout en augmentant la perméabilité et en améliorant la cicatrisation des plaies.

Dans l'ensemble, les taux de mortalité et d'amputation observés (par personnes ou par membre) sont conformes aux rapports de la TASCII [7].

Ces résultats démontrent la nécessité d'une prévention efficace et d'un traitement précoce de l'ICM.

L'histoire naturelle de la MAP et plus précisément de l'ischémie critique est caractérisée par un risque accru d'événements coronariens et cérébrovasculaires.

Les patients atteints de MAP ont une incidence de 30 à 50 % de coronaropathie et de 15 à 25 % de sténose de l'artère carotide.

## **5. Epidémiologie :**

L'incidence annuelle de la MAP est d'environ 2,4 % tandis que la celle de l'ischémie critique serait de 0,4 %.

### **5.1. Facteurs de risque :**

Les facteurs de risque de l'ischémie critique sont similaires aux facteurs de risque de maladie coronarienne. Il s'agit notamment de : l'âge avancé, le tabagisme, l'hypercholestérolémie, les maladies rénales chroniques, l'hypertension, le diabète...

#### \*L'âge :

L'âge est un facteur de risque indépendant pour le développement de la MAP linéaire, avec l'âge et la MAP, le risque le plus élevé étant observé dans le groupe d'âge > 70 ans. [8]

L'âge moyen des patients souffrant de l'ICM est plus élevé que celui des autres patients (~75 ans), mais la fourchette est large (35-100 ans).

Chez les personnes âgées, l'ICM survient souvent dans le cadre d'autres pathologies associées liées à l'âge, telles que l'insuffisance rénale chronique et la maladie de Parkinson et le diabète. [9]

#### \*Le sexe et l'origine ethnique :

Le sexe masculin est légèrement plus associé au développement de la MAP, en particulier dans les groupes d'âge les plus jeunes, mais ce risque lié au sexe n'est plus significatif après 60 ans.

L'origine ethnique joue un rôle important dans le développement de la MAP en dehors des facteurs de risque d'athérosclérose. Un indice ABI < 0,9 était plus fréquent chez les Afro-Américains, comme l'a montré l'enquête : National Health and Nutrition Examination Survey. Dans l'étude GENOA (Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy), les Afro-Américains sont plus susceptibles de développer une MAP que les Américains.

\*Tabagisme :

C'est le facteur de risque de l'AOMI le plus fréquent. La quantification en paquets années est utile mais la précision du degré de dépendance du patient vis-à-vis du tabac est plus importante.

Les études ont montré qu'arrêter de fumer, même après l'apparition de l'ICM, réduit les risques d'amputation de la jambe et de décès, mais un vrai traitement ne se limite pas seulement en un sevrage tabagique mais plutôt d'un suivi psychologique adéquat.

\*L'hypercholestérolémie :

C'est un facteur de risque majeur de l'ICM, tous les patients souffrant d'une ICM doivent être traités par des statines afin de réduire le risque de crise cardiaque, d'accident vasculaire cérébral(AVC), et d'amputation. La cible thérapeutique à atteindre concernant le LDL cholestérol est identique à celle de la maladie coronarienne en prévention secondaire.

Les mesures diététiques sont toujours prescrites en association au traitement médicamenteux

\*Diabète :

Environ deux tiers des patients atteints de l'ICM sont diabétiques. Le contrôle médical de la glycémie peut contribuer à diminuer le risque d'amputation et d'améliorer la cicatrisation des plaies. [10]

La cible thérapeutique est une Hb A1c < 7%, c'est le plus souvent un diabète de type 2.

\*Hypertension artérielle :

L'HTA multiplie par 2 le risque de développer une AOMI ; retrouvée chez près de 50 % des artériopathes. Un écho-Doppler des artères rénales s'avère nécessaire en cas de résistance au traitement.

La prudence doit être de mise au cours de l'ischémie critique pour ne pas faire chuter brutalement la pression de perfusion distale. Dans cette situation particulière, il est acceptable de maintenir des valeurs de pression systolique entre 140 et 160 mmHg.

## **6. Physiopathologie de la maladie :**

L'IC est généralement le résultat d'une MAP multi-segmentaire avec une altération du flux sanguin dans les tissus périphériques. Une présence simultanée d'une altération du débit cardiaque peut aggraver la perfusion périphérique chez les patients atteints de cette maladie. La réduction de l'oxygénation et de la nutrition des tissus périphériques peut provoquer une claudication ou des douleurs au repos, même si ce symptôme typique de la MAP peut être réduit ou absent chez les patients diabétiques atteints de neuropathie.

En outre, les patients diabétiques atteints de l'ICM présentent généralement des lésions artérielles distales caractérisées par l'atteinte du vaisseau sous le genou, et les premiers signes de la MAP sont souvent les suivants : ulcération, nécrose ou gangrène.

## **7. Diagnostic positif :**

### **7.1. Bilan angiologique :**

Bien que les classifications se basent sur les manifestations cliniques, la confirmation diagnostique est corrélée par un examen angiologique qui comprendra notamment une mesure objective de valeurs de pression de perfusion du membre. Il existe différents moyens de mesures de pression, notamment le rapport de pression cheville-bras, appelé aussi Ankle Brachial Index (ABI). Une variante de l'ABI nommée Toe Brachial Index (TBI) consiste à mesurer le rapport de pression orteil-bras. La pléthysmographie seule, quant à elle, se base uniquement sur la valeur de la pression systolique au gros orteil. Ainsi, il peut être nécessaire de mesurer la pression d'oxygène transcutanée (TcPO<sub>2</sub>).

Les critères de pression de l'ischémie critique sont les suivants [11] :

- ABI < 0.40
- TBI < 0.30
- Pression systolique < 30 mmHg au gros orteil
- TcPO<sub>2</sub> < 30 mmHg au dos du pied

Pour compléter le bilan angiologique, une analyse de la qualité des flux à l'aide d'une sonde Doppler le long des axes artériels est réalisée. Les flux normaux sont de nature triphasique et en cas de sténose ou d'occlusion, ils deviennent bi- ou monophasiques, ce qui permet ainsi de juger la sévérité d'une lésion de par sa répercussion sur le flux artériel en aval. De plus, l'association de l'analyse doppler et de l'ultrason appelée Duplex permet une cartographie préliminaire des lésions pour différencier notamment une occlusion d'une sténose.

## **7.2. Imagerie :**

### **7.2.1. Échographie doppler / duplex :**

L'échographie duplex (DUS) est le premier choix d'imagerie pour évaluer l'ischémie critique. Elle est largement disponible, peu coûteuse, non invasive, non irradiante et relativement rapide à réaliser. Le doppler est utile pour évaluer la localisation anatomique et le degré d'obstruction (complète ou incomplète). En outre, l'examen fournit informations importantes sur l'hémodynamique (proximale et distale de l'obstruction) et très utile pour le suivi des procédures de la revascularisation [12]. Un flux triphasique est reconnu comme un flux artériel normal.

Un flux pré-occlusif présente un pic systolique atténué et un flux diastolique absent. Pour une occlusion artérielle distale, le flux est généralement absent. Un flux systolique/diastolique continu suggère généralement une occlusion plus ancienne, déjà compensée par le système de compensation (les collatérales).

Au site d'une occlusion artérielle, le doppler montre une artère non pulsatile, sans flux coloré, avec un thrombus dans la lumière. Cet examen peut faire la différence entre une thrombose sur une sténose chronique préexistante et une sténose sévère (artérite) et grave (parois artérielles avec une plaque d'athérome importante) et un événement embolique (bien délimité, de forme ronde).

### **7.2.2. Angiographie par tomographie (AT) et angiographie par résonance magnétique (ARM) :**

Dans une méta-analyse, l'angiographie par tomodensitométrie multi-détecteur (TDM) avait une sensibilité et une spécificité de 96 et 98 %, respectivement, pour détecter les sténoses aorto-iliaques significatives (>50 %) [13]. Une sensibilité et une spécificité similaires ont été rapportées pour les artères fémoro-poplitées et les artères situées sous le genou.

L'ARM améliorée par le gadolinium a une excellente sensibilité (93-100 %) et spécificité (93-100 %) par rapport à l'angiographie de subtraction numérique [14] [15].

Les patients atteints d'ischémie critique peuvent toutefois avoir une capacité limitée à assister aux longues séances d'imagerie associées à l'angiographie non invasive. L'AT et l'ARM sont réservées aux patients dont le membre n'est pas immédiatement menacé. L'utilisation de l'angiographie par scan et de l'angiographie par résonance magnétique dans le cas de l'ischémie critique reste très limitée.

Considérée pendant de nombreuses années comme le "gold standard" pour le diagnostic, et comme il s'agit d'une procédure invasive, avec un risque potentiel de complications, l'angiographie ne doit pas être utilisée comme premier outil de diagnostic et ne doit pas remplacer l'examen Doppler pour un diagnostic positif de l'ischémie critique [16].

L'angiographie invasive est complémentaire du Doppler et joue un rôle essentiel dans la stratégie thérapeutique. De nombreux patients souffrant d'ischémie critique subissent des interventions d'urgence par cathéter.

L'angiographie invasive montre le site de l'occlusion et l'arbre artériel distal, elle est également utile pour distinguer une occlusion embolique d'une thrombose in situ. L'imagerie intravasculaire, comme l'échographie intravasculaire ou la tomographie par cohérence optique, ne sont utilisées qu'à titre expérimental [17] [18].

## **8. Traitement :**

### **8.1. Traitement pharmacologique :**

Les moyens pharmacologiques sont relativement limités pour améliorer la circulation artérielle. Les substances vasotropes n'ont pas prouvé leur efficacité pour l'ICM, elles ne sont donc pas recommandées. [19]

Les seuls agents pharmacologiques ayant prouvé une certaine efficacité sont les prostaglandines ou leurs dérivés. Deux substances ont surtout été étudiées pour l'ischémie critique, à savoir l'Iloprost, un analogue de la Prostacycline, et la prostaglandine E1. Le traitement aux Prostanoides se fait par perfusion IV sur deux à quatre semaines, pendant quelques heures par jour, au mieux après la mise en place d'un cathéter veineux central inséré au niveau d'une veine périphérique.

Les résultats peuvent être intéressants sur les douleurs ischémiques et les troubles trophiques s'il s'agit d'ulcères de taille limitée.

Ce traitement peut être tenté dans certains cas, à condition qu'une revascularisation ne soit pas possible. [19]

- L'arrêt du tabac :

Est la première des recommandations à donner au patient. Son impact sur la survenue d'événements vasculaires est majeur mais aussi sur la perméabilité des futurs gestes de revascularisation. En effet, il a été démontré que le tabagisme actif augmente non seulement la mortalité mais aussi le taux d'amputations. [20]

- Les thérapies cardioprotectrices :

- Statines : de par leur rôle dans la stabilisation de la plaque d'athérome et leur effet pléiotrope, elles sont associées à une baisse des événements cardiovasculaires majeurs et de la mortalité à un an ainsi qu'à une amélioration du taux de sauvetage de membre chez les patients revascularisés et/ou en ICC. [21] [22]

– Antiagrégants plaquettaires : A ce jour, ILOMEDINE (iloprost injectable) est le seul antiagrégant plaquettaire indiqué dans le traitement de l'ischémie critique des membres inférieurs en alternative à la revascularisation lorsque celle-ci a échoué ou n'est pas indiquée...l'aspirine ou le clopidogrel sont indiqués indifféremment l'un de l'autre. Ils permettent une réduction du taux d'événements cardiovasculaires chez les patients avec une artériopathie symptomatique. Ils peuvent être prescrits simultanément pour une durée variable en fonction des habitudes lors de l'implantation de stent périphérique ou après confection d'un pontage prothétique en dessous du genou.

– Antihypertenseurs : dans les recommandations de la Société européenne de chirurgie vasculaire (Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery) [23], les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont recommandés dans l'ischémie critique. Les bêtabloquants, dont deux méta-analyses ont prouvé l'absence d'exacerbation de l'AOMI, [24] [25] doivent être administrés chez les patients en ischémie critique ayant bénéficié d'une revascularisation des membres inférieurs.

Ces trois thérapeutiques sont associées à un net bénéfice en termes d'événements cardiovasculaires et de survie sans amputation [26] chez les patients avec une AOMI [27].

Toutefois, malgré les recommandations basées sur des évidences fortes, seul un tiers des patients en ischémie critique bénéficie actuellement d'un traitement médical bien conduit.

## **8.2. Traitement endovasculaire :**

Le traitement endovasculaire est moins invasif et plus adapté à des patients souvent âgés et fragiles. Il est associé à un risque opératoire systémique plus faible que la chirurgie. Les principaux risques sont perforation ou dissection d'un vaisseau, thrombose, embolisation distale, fistule artério-veineuse [28] .

Une ponction antérograde, le plus souvent au niveau de l'artère fémorale commune, permet l'insertion de l'introducteur et assure l'accès percutané à la lésion. Il y a également possibilité de faire la ponction rétrograde sur l'artère fémorale commune controlatérale et de passer d'un côté à l'autre : cette technique s'appelle le cross-over.

L'angioplastie seule est malheureusement souvent insuffisante dans les interventions des artères infra-poplitées. En effet, la forte calcification des plaques athéromateuses présentes dans ces artères augmente le risque de resténose. Il est donc fréquemment nécessaire d'avoir recours à des stents ou des ballons à élution (drug eluting balloon-DEB) [29].

Parmi les récents développements dans le domaine endovasculaire, la plus récente est l'apparition de la technologie de l'élution médicamenteuse. Il s'agit de l'ajout d'un médicament anti-prolifératif sur le ballon ou le stent qui va se répandre dans la paroi du vaisseau traitant pour réduire le risque de resténose. On parle alors de stent éludé ou drug-eluting stent (DES) ou parfois de stent actif. Le médicament le plus utilisé au niveau du membre inférieur est le Paclitaxel [28].

### **8.3. Traitement chirurgical :**

Les objectifs de la revascularisation chirurgicale sont de fournir un flux linéaire dans le pied, de favoriser la cicatrisation et de limiter le niveau d'amputation. La chirurgie ouverte présente des risques plus élevés d'infarctus du myocarde péri-opératoire, de décès et d'accident vasculaire cérébral que la revascularisation endovasculaire.

Endartériectomie, plastie d'élargissement et pontage sont trois traitements chirurgicaux différents. Les deux premiers permettent de traiter des lésions courtes or que le pontage est le traitement de choix en présence d'un ou de plusieurs longs segments artériels occlus ou sténosés.

Un pontage peut être fait jusqu'au niveau du pied, sur l'artère pédieuse ou les rameaux plantaires. Les scores de risque peuvent aider à classer les patients de l'ischémie critique devant subir un pontage infra-inguinal. Par exemple, le score de risque du Project of Ex-Vivo Graft Engineering via Transfection III (PREVENT III) comprend la dialyse, la perte tissulaire, l'âge  $\geq 75$  ans et la coronaropathie. [30]

La maladie à plusieurs niveaux est souvent traitée par une revascularisation hybride utilisant des techniques endovasculaires pour traiter la maladie du flux entrant (par exemple, pose d'une endoprothèse iliaque) et une revascularisation chirurgicale pour la maladie fémorale ou infra-inguinale (par exemple, endartériectomie fémorale commune et pontage poplité fémoral). [31]

## **8.4. Traitement non pharmacologique**

Certains patients ne sont pas adaptés à la revascularisation en raison de comorbidités graves ou de l'absence de cible anatomique appropriée.

Chez ces patients, des thérapies alternatives, y compris la sympathectomie lombaire et l'oxygène hyperbare, ont été explorées.

### **8.4.1. La sympathectomie lombaire :**

La sympathectomie est l'une des thérapies utilisées dans le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI). Bien qu'elle ne soit pas considérée comme une stratégie de première intention, elle doit être envisagée dans la gestion de la douleur difficile à contrôler.

Elle peut être réalisée par voie chimique (lorsque des médicaments tels que la marcaïne, la bupivacaïne, le phénol ou l'alcool absolu peuvent être instillés au niveau du ganglion sympathique lombaire sous guidage tomodensitométrique), par laparoscopie (lorsque le ganglion sympathique lombaire peut être ablaté par radiofréquence ou par ablation thermique percutanée sous guidage d'imagerie) ou par des techniques de chirurgie ouverte. Lors de la sympathectomie lombaire, les nerfs du ganglion sympathique sont détruits, ce qui peut soulager la douleur de repos en interrompant le flux de la douleur efférente.

Les bénéfices de la sympathectomie lombaire pour la conservation du membre ne sont pas satisfaisants. Le tonus vasomoteur se normalise entre deux semaines et six mois après la sympathectomie lombaire. Les bénéfices sont plus importants chez les patients jeunes et chez ceux qui souffrent de la maladie depuis peu, qui n'ont pas de comorbidités et qui ont arrêté de fumer. Le succès de la sympathectomie lombaire est plus grand si les vaisseaux impliqués sont plus distaux, si la pression systolique aux chevilles n'est pas tombée en dessous de 60 mmHg, si l'ABI est maintenu à plus de 0,3 et si l'artère fémorale est perméable (Janoff 1985 ; Lantsberg 1996 ; Shigematsu 1999 ; Walker 1978). Une infection profonde peut conduire à un mauvais pronostic et rendre difficile la vérification de la réussite de la dénervation sympathique (Altomare 1994 ; Bohler 1996).

En raison des résultats souvent décevants après quelques semaines, cette technique n'est plus utilisée aujourd'hui et elle a été supplantée par la stimulation de la moelle épinière.

#### **8.4.2. Oxygène hyperbare**

L'oxygène hyperbare peut augmenter la tension d'oxygène dans les tissus ischémiques, bien qu'un bénéfice clair chez les patients atteints de l'ischémie critique n'ait pas été démontré. Une revue Cochrane de l'effet de l'oxygène hyperbare sur la cicatrisation des ulcères chez les patients diabétiques a conclu que l'oxygène hyperbare était efficace et augmentait le taux de guérison des ulcères à 6 semaines.

Malgré ces limites, les lignes directrices actuelles préconisent d'envisager l'oxygène hyperbare chez certains patients souffrant de l'ischémie critique et n'ayant pas répondu à une revascularisation [32].

## II. Prise en charge médicale de la douleur artéritique :

### 1. Douleur vasculaire :

#### 1.1. Définition :

La douleur exprime une souffrance organique plurielle : celle du contenu (le sang), des contenants (les vaisseaux et le cœur) et des organes perfusés, dans un état de stress psychologique majeur peu exprimé souvent parce que peu entendu. Traiter cette douleur impose de tenir compte de tous les facteurs étiologiques : excès de nociception (inflammations, nécroses, surinfections, interventions et soins infirmiers) et composante neuropathique ischémique.

Les premiers symptômes liés à l'artérite apparaissent avec **l'ischémie des muscles de la jambe**, entraînant des douleurs semblables à des crampes chez le patient lors de la marche.

La douleur tend à se dissiper au repos quelques instants après, mais s'éveille à nouveau une fois les muscles sont actifs : c'est la **claudication intermittente**.

Lorsque la pathologie artérielle évolue, d'autres symptômes peuvent se manifester. La peau devient pâle, sèche, les ongles se cassent plus facilement.

L'insomnie est aussi un symptôme favorisée par des douleurs ressenties au cours de la nuit suite à une circulation très précaire, et s'aggrave encore plus en position horizontale (douleurs de décubitus).

Le patient masculin peut également faire face à des problèmes d'érection.

## **1.2. Mécanismes physiopathologiques impliqués dans la douleur de l'ischémie critique**

Dans l'ischémie critique des membres inférieurs, on parle d'une douleur neuropathique périphérique résultant de la section ou de l'irritation d'un nerf et d'une éventuelle réactivation de la mémoire somato-sensorielle de douleurs nociceptives préalables. En effet, une intensité ou une durée importante de la stimulation nociceptive conduit à des phénomènes de sensibilisation du système nerveux et à l'inscription de traces mnésiques susceptibles d'être ultérieurement réactivées.

Après une lésion ou une irritation, apparaît des perturbations morphologiques qui se traduisent par une rétractation axonale, une lésion de la myéline et une perte de neurones, ce qui altère le transport axonal donc un changement phénotypique de certaines fibres. Ces modifications morphologiques sont responsables d'une détérioration de l'environnement ionique et l'expression génomique.

Ces perturbations sont d'ordre fonctionnel puisqu'il y a une réorganisation somato-topique spinale et supraspinale et aussi d'ordre neurochimique à cause de la variation des taux de différents neurotransmetteurs et de la densité de leurs récepteurs.

D'un point de vue physiopathologique, la douleur neuropathique est due à la génération de potentiels d'action ectopiques par les fibres nociceptives, principalement C (non myélinisées) et A (faiblement myélinisées), ce qui est mesuré par des techniques de microneurographie [33]. En cas d'une lésion nerveuse, ces activités sont générées par les fibres nociceptives afférentes lésées mais aussi par leurs voisines [34].

### **2. Traitement médical de la douleur artéritique :**

Les douleurs neuropathiques ne répondent pas ou très peu aux antalgiques de palier 1 comme le paracétamol ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Sur le plan épidémiologique, selon des études établies, de nombreux patients atteints de douleurs neuropathiques ne reçoivent pas de traitement antalgique adapté [35]. Deux explications à ce constat : les étiologies complexes et multiples conduisant à ces douleurs rendent peu aisé l'établissement d'un diagnostic précis, et les médicaments actuellement disponibles sur le marché sont insuffisamment efficaces.

## 2.1. Antalgiques :

### 2.1.1. *Tramadol* : [36] [37] [38] [39]

Le Tramadol a une action opioïde faible grâce à son action sur les récepteurs  $\mu$  et des effets monoaminergiques suite à l'inhibition de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine.

Il est recommandé en deuxième ou en première intention dans les douleurs neuropathiques associées à une forte composante nociceptive et en cas d'accès douloureux.

Le Tramadol peut être prescrit dans les polyneuropathies sensitives, notamment en cas de forte composante nociceptive associée.

#### En pratique :

- Titration de la forme rapide
  - ✓ Codéine : 30 mg J1, 45 mg J2, 60 mg J3
  - ✓ Tramadol : 37,5 mg J1, 50 mg J2, 75 mg J3, 100 mg J4
- Abandonner d'emblée si nausées, effet sédatif ou vertiges
- Si efficace, utiliser les formes LP : Dicodin, Tramadol LP
- Effet indésirable à prévenir : constipation
- Contre Indications : épilepsie mal équilibrée

L'association de Tramadol avec certains antidépresseurs a montré son efficacité, surtout Doxépine et la Venlafaxine. La première a montré une action synergique pour réduire l'hyperalgésie thermique et une action additive dans la réduction de l'allodynie mécanique, alors que la deuxième combinaison a montré une action additive dans le traitement des deux symptômes.

Lors des essais, les doses efficaces produisant une réponse anti nociceptive de 50% étaient plus basses pour le Tramadol et la Doxépine que pour la Venlafaxine, ce qui montre que la Doxépine a un plus grand effet anti nociceptif que la Venlafaxine.

Les nausées, les vomissements, une somnolence, des céphalées et vertiges, ainsi qu'une sécheresse buccale et une hypersudation, sont les effets indésirables les plus fréquents, par contre les formes à libération prolongée sont mieux tolérées.

L'association avec les inhibiteurs des monoamines oxydases sélectifs ou non est contre-indiquée, suite au risque majeur de syndrome sérotoninergique, ce qui nécessite un intervalle de 15 jours après l'arrêt du traitement pour commencer l'administration de Tramadol si un traitement contenant des IMAO est en cours.

L'association de Tramadol avec les agonistes-antagonistes morphiniques est également contre-indiquée. Une adaptation est nécessaire chez les sujets ayant une insuffisance rénale ou hépatique et chez les patients de plus de 75 ans car la demi-vie du Tramadol est doublée chez ces personnes.

L'association avec le paracétamol donne un effet synergique, c'est le cas dans les spécialités Ixadol® et Sedalgic®, cette association permet une diminution des effets indésirables.

### **2.1.2. La morphine : [40]**

Les résultats des études sur les opioïdes dont la morphine ont été regroupés et divisés en deux catégories, selon la durée des essais. Les essais courts, pour une durée de moins de 24 heures ont donné des résultats mitigés concernant l'efficacité analgésique des opiacés. Ceux de durée intermédiaire, de 28 jours en moyenne, ont démontré une efficacité analgésique constante dans la réduction des douleurs neuropathiques spontanées.

A la suite de ces études, les chercheurs ont conclu que les traitements par opioïdes pour une durée intermédiaire ont un effet bénéfique par rapport au placebo dans les douleurs neuropathiques spontanées, pour un maximum de huit semaines de traitement. L'ampleur de l'effet des opioïdes induit une différence de 14 points dans l'intensité de la douleur à la fin de l'étude. Une différence de 14 points sur 100 (14%) peut être comparée avec l'effet obtenu par d'autres traitements utilisés également dans les douleurs neuropathiques. Cette différence de 14 points correspond à une baisse supérieure de 20 à 30% des douleurs neuropathiques par rapport au placebo.

L'effet analgésique dose-dépendant montré dans deux des études sur les opioïdes signifie qu'une dose plus élevée d'opioïdes peut produire une réduction importante de la douleur, chez des patients souffrant de douleurs neuropathiques.

Quatre petites études ont rapporté que la douleur était réduite d'un quart à un tiers chez certaines personnes. Ce niveau de réduction de la douleur a été ressenti par 6 participants sur 10 sous morphine et par 4 participants sur 10 sous placebo. Entre 1 et 2 participants sur 10 ont abandonné le traitement avec la morphine et le placebo, mais les raisons de cet abandon n'ont pas été données. Les effets secondaires ont été peu rapportés, mais étaient plus fréquents avec la morphine qu'avec le placebo, et comprenaient : somnolence, vertiges, constipation, sensation de malaise, sécheresse de la bouche et diminution de l'appétit. [41]

La morphine est recommandée si les traitements précédents ont échoué. Son utilisation exige une évaluation initiale comprenant l'histoire de la maladie et toutes les composantes de la douleur et de son retentissement, ainsi qu'un avis psychiatrique ou avis d'un centre de la douleur si pathologie mal définie, les patients présentant un alcoolisme ou une conduite addictive ne seront pas traités par la morphine.

Informé le patient et définir les objectifs du traitement sont nécessaire avant de commencer la morphine. On commence par une dose initiale faible, et l'augmentation se fait par palier.

La constipation doit être prévenue par un laxatif tel que la paraffine ou le lactulose ainsi que les règles hygiéno-diététiques. Une dépression respiratoire peut survenir si les doses sont augmentées trop rapidement ou s'il y a une erreur de prescription

### **2.1.3. L'Oxycodone : [42] [43]**

L'Oxycodone est un agoniste semi-synthétique des récepteurs  $\mu$ - et  $\kappa$ -opioïdes dont le champ d'utilisation est très large, notamment l'analgésie postopératoire ainsi que le contrôle des douleurs neuropathiques et cancéreuses. Ses avantages par rapport aux autres opioïdes comprennent une durée d'action prolongée, une puissance supérieure à celle de la morphine et l'absence de libération d'histamine ou d'effet plafond. Les réponses individuelles à l'Oxycodone peuvent varier en raison de différences génétiques.

Les formes à libération prolongée sont les plus recommandées pour les traitements chroniques.

La posologie est généralement comprise entre 10 et 120 mg par jour, toutefois, comme pour la morphine, il n'y a pas de dose maximale à ne pas dépasser, cela dépend de la capacité du patient à supporter la molécule.

Le médecin ne peut prescrire des opiacés forts qu'en cas d'échec des traitements de première et deuxième intention.

La somnolence, les nausées et la constipation, sont les effets indésirables les plus fréquents, ils sont responsables d'un nombre élevé d'arrêts précoces du traitement ce qui explique l'abandon tardif qui concerne plus de trois quarts des patients après plus d'un an de traitement.

#### **2.1.4. La méthadone :**

En 2017, Rigo et al. ont publié une étude, 42 participants ont été répartis au hasard pour recevoir de la méthadone et de la kétamine par voie orale sur une période de 90 jours. Les auteurs ont rapporté que tous les traitements étudiés ont été efficaces pour réduire les scores de d'au moins 40 % et aucune différence statistiquement significative n'était présente entre les groupes en ce qui concerne les niveaux de douleur neuropathique à toutes les périodes évaluées. [44]

Il est intéressant de noter que seul le traitement par kétamine en monothérapie a permis de réduire la douleur neuropathique et réduire l'incidence de l'allodynie. Lorsque le traitement comprenait de la méthadone, la somnolence était l'effet secondaire le plus notable rencontré.

A noter que Ray et al. (2015) ont étudié la mortalité extrahospitalière chez des patients recevant de la méthadone pour des douleurs chroniques non cancéreuses dans une vaste étude de cohorte rétrospective menée dans le Tennessee (États-Unis) et qui a porté sur 6014 patients auxquels de la méthadone a été délivrée, et 32 742 patients à qui l'on a administré de la morphine à libération prolongée [45].

Les auteurs ont constaté que même les personnes recevant des doses de méthadone de 20 mg/jour ou moins avaient un risque de mortalité plus élevé que ceux recevant une dose comparable de morphine à libération prolongée.

Ils ont conclu alors que le risque de mortalité est plus élevé chez les patients recevant de la méthadone dans cette étude, même pour de faibles doses, il ne devrait pas être un médicament de premier choix pour les douleurs non cancéreuses [52].

### **2.1.5. La Buprénorphine :**

La Buprénorphine est un opioïde semi-synthétique 30 à 50 fois plus puissant que la morphine. En raison de ses caractéristiques (lipophile, faible poids moléculaire, biodisponibilité, etc.), elle est administrée par le biais de patchs transdermiques (qui ne doivent être remplacés que tous les trois jours), ce qui simplifie et améliore l'observance du traitement [46]. Le TTS-BUP (transdermal buprenorphine) a prouvé son efficacité et son innocuité dans la gestion de la douleur péri et post opératoire.

Une étude est faite sur une population de 202 patients consécutifs atteints de l'ischémie critique en attente de revascularisation ont été divisés (alternativement, non aléatoirement) en deux groupes :

1<sup>er</sup> groupe : TTS-BUP (35 mg toutes les 72 heures) et 2<sup>ème</sup> métamizole (1 g par voie intraveineuse).

En conclusion, d'après cette étude,

- ✓ TTS-BUP est efficace et sûr pour le contrôle de la douleur chez les patients atteints de l'ischémie critique en attente de revascularisation.
- ✓ L'efficacité du TTS-BUP est similaire à celle des analgésiques intraveineux classiques, mais son administration est beaucoup plus facile et pratique pour le patient.
- ✓ Néanmoins, le traitement par la Buprénorphine nécessite également une analgésie de secours dans un nombre significatif de cas.
- ✓ Le paracétamol s'est avéré être un excellent analgésique de secours pour le TTS-BUP (patch 35 mg) ; chez la plupart de nos patients, le chlorure de morphine (sous-cutané) s'est avéré aussi être un excellent analgésique de secours.

Les nausées ont été l'effet secondaire le plus fréquent (huit patients). En dehors d'un autre patient souffrant de vertiges, nous n'avons pas rencontré d'autres effets secondaires (vomissements, hallucination, constipation, somnolence, etc.).

Le traitement doit commencer par de faibles doses, en évaluant les interactions médicamenteuses possibles, puis en augmentant progressivement les doses si nécessaire [47]

En résumé, le traitement par TTS-BUP a été efficace et sûr pour le contrôle de la douleur chez les patients souffrant de l'ischémie critique une fois qu'une dose thérapeutique adéquate, avec des analgésiques de secours mineurs (par exemple, le paracétamol) pendant les premières 24-48 heures.

## **2.2. Antiépileptiques :**

### **2.2.1. Gabapentine : [48]**

Pour certaines personnes ayant des douleurs neuropathiques chroniques, la Gabapentine est très utile, c'est un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne pour les douleurs neuropathiques. On ne peut déterminer préalablement quelle personne obtiendra un bénéfice ou non, juste une courte période de test est la meilleure façon de le savoir.

La Gabapentine à des doses de 1800 mg à 3600 mg par jour (1200 mg à 3600 mg de Gabapentine encarbil) peut fournir un bon niveau de soulagement des douleurs chez certaines personnes ayant une neuropathie diabétique périphérique. Les preuves pour d'autres types de douleurs neuropathiques ne sont pas encore établies. Une réduction d'au moins 50 % de l'intensité des douleurs est considérée comme étant un résultat pertinent pour les patients, et l'obtention de ce degré de réduction est associée à des effets bénéfiques importants au niveau des troubles du sommeil, de la fatigue et de la dépression, ainsi que sur la qualité de vie, le fonctionnement quotidien. Environ 3 ou 4 participants sur 10 ont obtenu ce degré de soulagement des douleurs avec la Gabapentine, par rapport à 1 ou 2 personnes sur 10 avec le placebo. Plus de la moitié des personnes traitées avec la Gabapentine n'obtiennent pas un soulagement efficace et peuvent présenter des événements indésirables.

Les effets secondaires étaient plus fréquents avec la Gabapentine qu'avec un placebo. Une somnolence, des vertiges, une rétention d'eau, et des problèmes lors de la marche sont survenus chez environ 1 personne sur 10 ayant pris la Gabapentine. Rarement que les effets indésirables étaient graves et n'étaient pas différents entre la Gabapentine et le placebo.

### **2.2.2. Prégabaline : [49]**

La Prégabaline est recommandée en première intention dans l'AMM (autorisation de mise sur le marché). C'est un analogue structural de la Gabapentine, utilisée comme premier recours pour les douleurs neuropathiques.

Pour une douleur causée par le diabète, 3 ou 4 personnes sur 10 ont vu leur douleur réduite de moitié ou plus avec la Prégabaline à 300 mg ou 600 mg par jour, et 2 ou 3 personnes sur 10 avec le placebo.

Il n'a pas été efficace chez les personnes séropositives souffrant de douleurs neuropathiques. Il n'y avait pas de preuves fiables pour tout autre type de douleur neuropathique.

Les effets secondaires étaient plus fréquents avec la Prégabaline (6 sur 10) qu'avec le placebo (5 sur 10). Les étourdissements et la somnolence sont survenus chez environ 1 à 3 personnes sur 10 ayant pris de la Prégabaline.

Les effets secondaires graves étaient peu fréquents et n'étaient pas différents entre la Prégabaline et le placebo. Environ 1 personne sur 10 personnes qui prenaient de la Prégabaline ont arrêté le traitement en raison des effets secondaires.

La Prégabaline est utile pour certaines personnes souffrant de douleurs neuropathiques chroniques. Il est impossible de savoir à l'avance qui en bénéficiera et qui n'en bénéficiera pas.

Les connaissances actuelles suggèrent qu'un traitement de courte durée (peut-être quatre semaines) est le meilleur moyen de le savoir.

### **2.2.3. Carbamazépine :**

C'est un des antiépileptiques les plus prescrits dans les douleurs neuropathiques en France.

Les résultats selon une étude récente ont montré que la CBZ a apporté un soulagement de la douleur d'au moins 50 % chez plus de 70 % des patients à la fin des 12 semaines de traitement. Une réduction significative de l'intensité moyenne de la douleur et des scores moyens d'interférence avec la douleur a été observée entre le début de l'étude et la 12<sup>ème</sup> semaine.

La diminution de la sévérité de la douleur et des scores d'interférence de la douleur était  $\geq 30\%$  entre les visites. Auparavant, les anticonvulsivants traditionnels, tels que la phénytoïne (100 mg), ont été étudiés dans le traitement des neuropathies périphériques dans de petites populations et ont démontré un meilleur soulagement de la douleur par rapport au placebo [50] [51].

Dans un essai contrôlé par placebo mené auprès de 40 patients sur une période de 4 semaines, la CBZ a amélioré de façon significative la douleur par rapport à la ligne de base ( $P < 0,01$ ) comparativement au placebo (évaluation par le patient et l'observateur). [52]

Dans un autre essai contrôlé actif, la CBZ a amélioré la paresthésie et la douleur chez les patients diabétiques neuropathiques comparativement à l'association de nortriptyline et de fluphénazine, bien que la différence entre les groupes de traitement n'ait pas été statistiquement significative.

Les résultats de l'étude sont conformes aux résultats d'études antérieures dans lesquelles la CBZ a amélioré le soulagement de la douleur [50]. La posologie est comprise entre 600 et 1600 mg par jour, elle est obtenue par un accroissement progressif des doses. Le traitement est débuté par une dose minimale de 100 mg par jour et l'augmentation se fait par paliers de 100 mg tous les cinq jours. Seule la forme à libération immédiate est utilisée.

Une surveillance biologique est nécessaire, elle comprend une numération formule sanguine – risque de toxicité hématologique potentialisée chez les patients présentant une thrombopénie-- et une mesure des transaminases – risque d'hépatite- et de la natrémie – risque d'hyponatrémie- toutes les semaines lors du premier mois, puis tous les trois mois pendant un an. [53] [54]

### **2.3. Les antidépresseurs :**

Plusieurs études ont montré que l'effet analgésique est indépendant de l'effet antidépresseur, et que les antidépresseurs sont efficaces chez les patients avec des douleurs persistantes même en l'absence de dépression. Considérés comme traitement de 1ère ligne pour les douleurs neuropathiques, l'action analgésique est plus forte avec les antidépresseurs qui ont une activité noradrénergique prédominante ou combinée.

Cette indépendance peut s'expliquer en partie par le fait que les doses nécessaires pour obtenir une analgésie optimale sont nettement inférieures aux doses utilisées pour traiter l'humeur dépressive [55].

En outre, leur indépendance est prouvée par le fait qu'il existe des différences d'efficacité analgésique entre les différents groupes de patients et entre les différentes classes d'antidépresseurs et que le délai d'apparition des effets analgésiques après administration apparaît après un temps plus court que leur effet antidépresseur [56] [57]. De plus, il a été démontré que les antidépresseurs présentent un profil de risque et un ensemble d'effets indésirables différents lorsqu'ils sont utilisés à des doses élevées pour l'analgésie.

### **2.3.1. Les antidépresseurs tricycliques : [58] [59] [60]**

Les antidépresseurs tricycliques (ATC), tels que la Désipramine (Norpramin®), sont des analgésiques de première intention utilisés dans tous les cas de douleur neuropathique clinique.

Les doses recommandées pour les ATC sont 25-150 mg, administrés en une seule fois ou en deux doses fractionnées par jour aux patients. Les effets secondaires courants des ATC sont les effets anticholinergiques, la sédation et les effets cardiaques indésirables.

Le rapport thérapeutique entre les effets bénéfiques des ATC et leurs effets indésirables est modéré, comme celui de la plupart des autres analgésiques de première ligne (par exemple, les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline et les anticonvulsivants).

L'efficacité des ATC pour soulager la douleur neuropathique est apparue pour la première fois à partir des observations chez des patients déprimés traités à l'imipramine (Paoli et al., 1960) : on a noté une réduction de la douleur.

Depuis les années 1980, des essais cliniques ont confirmé le bénéfice de l'Amitriptyline pour soulager les douleurs de la polyneuropathie diabétique douloureuse (Max et al., 1982). De plus, le soulagement de la douleur neuropathique peut également être observé sans modification des scores de dépression (Watson et al., 2006). L'efficacité des antidépresseurs systémiques est en partie indépendante de l'étiologie de la douleur neuropathique (Saarto et Wiffen, 2007).

Parmi les ATC, l'Amitriptyline (25-150 mg/jour) est cliniquement le plus étudié et le plus prescrit, avec une efficacité démontrée dans plusieurs états de douleur neuropathique. Il soulage des composantes spécifiques de la douleur neuropathique, telles que la douleur constante, la douleur vive et l'allodynie mécanique (Watson et al., 1992).

Globalement pour les ATC, le nombre de patients à traiter pour obtenir un soulagement au moins modéré de la douleur chez un patient, appelé Number-Needed-to-Treat (NNT), est de 3,6 (IC à 95 % : 3-4,5), sans preuve d'un effet dose-réponse (Saarto et Wiffen, 2007).

Les effets indésirables observés sont: La somnolence, les étourdissements, la sécheresse de la bouche, la constipation, les nausées, la rétention urinaire, transpiration, maux de tête, vision trouble, palpitations, irritabilité et ataxie, ils peuvent conduire à l'arrêt du traitement chez 20 % des patients, y compris dans les essais cliniques (Saarto et Wiffen, 2007).

Les ATC sont contre-indiqués chez les patients souffrant de troubles cardiaques, de glaucome et de dysurie, en raison de leurs propriétés anticholinergiques (Roose, 2000).

### **2.3.2. Les antidépresseurs sérotoninergiques et noradrénergiques :**

Nous comptons également les inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), dont la Duloxétine fait partie. La dose quotidienne de la Duloxétine est de 60 à 120 mg en une seule fois [61]. Comme la Gabapentine et la Prégabaline, la Duloxétine bénéficie de recommandations basées sur un niveau de preuve élevé selon le GRADE. La Duloxétine est indiquée dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques dues au diabète et a été spécifiquement approuvée par la FDA et l'Agence européenne des médicaments pour le traitement des douleurs liées au diabète.

La dose recommandée est de 150 à 225 mg par jour en une seule prise [61]

L'effet analgésique des IRSN dans les douleurs neuropathiques apparaissent plus rapidement que leur effet antidépresseur et il existe des preuves que la noradrénaline joue un rôle clé dans le soulagement des douleurs neuropathiques [62]. Les mécanismes d'action de la Duloxétine dans les douleurs neuropathiques sont encore mal connus.

Le mécanisme d'action de la Duloxétine dans le traitement des patients atteints de neuropathies périphériques serait totalement indépendant de son effet antidépresseur et pourrait être médiatisé par les systèmes monoaminergiques spinaux de la même manière que les analogues de la Gabapentine en recrutant les voies noradrénergiques descendantes [63].

La Venlafaxine, un autre IRSN, est également recommandée comme traitement de première ligne pour les patients souffrant de douleurs neuropathiques.

Son principal métabolite, la R-O-desméthylvenlafaxine, est l'inhibiteur le plus puissant de la de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine, qui est responsable de l'effet antidépresseur de la Venlafaxine [64]. Comme pour la Duloxétine, il semble que l'effet de la Venlafaxine dans le traitement des douleurs neuropathiques diffère de son mode d'action.

La Venlafaxine a un mode d'action différent de celui de la Duloxétine, même si elle est considérée comme ‘la Duloxétine’ comme traitement de première intention, la Venlafaxine n'est ni autorisée en France ni approuvée par la FDA.

Les IRSN provoquent de nombreux effets secondaires courants, tels que des nausées, somnolence, insomnie et perte de libido. Leur profil d'acceptation reste plus favorable que celui des antidépresseurs tricycliques (ATC), mais le taux d'abandon reste plus élevé que celui des ATC.

La proportion d'abandons dus à ces effets secondaires est comparable pour les deux classes d'antidépresseurs environ 20 % [65].

### **2.3.3. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine :**

Par conséquent, des générations plus récentes d'antidépresseurs, comme les ISRS et les IRSN, ont été étudiées dans le traitement de la douleur chronique. En ce qui concerne les ISRS, leur efficacité dans les états douloureux chroniques a été débattue et les résultats ne sont toujours pas concluants. On estime que les antidépresseurs ayant une activité à la fois noradrénergique et sérotoninergique sont des analgésiques supérieurs aux médicaments qui ne possèdent qu'une activité sérotoninergique [66].

L'utilité des ISRS pour le traitement de la douleur chronique a été mise en doute, mais ils semblent intéressants en raison de leur meilleur profil d'effets secondaires par rapport aux antidépresseurs de première génération comme les ADT, car les ISRS bloquent sélectivement la recapture de la sérotonine (réabsorption dans la fente synaptique).

L'inflammation étant la cause bien connue de la douleur aiguë et de certains types de douleur chronique, les médiateurs pro-inflammatoires jouent un rôle capital dans l'initiation de la nociception et de la sensibilisation périphérique. Des études expérimentales *in vitro* et les premières études *in vivo* ont suggéré que les ISRS pouvaient inhiber la libération de TNF- $\alpha$ , d'interféron  $\gamma$ , d'interleukine 1 $\beta$  et de radicaux libres superoxyde [67] [68]. L'inflammation est probablement l'un des liens humoraux les plus plausibles entre les états douloureux chroniques et la dépression, la spécificité détaillée de l'action de ce mécanisme reste inconnue [69].

Les effets secondaires possibles observés lors d'un traitement antidépresseur par ISRS doivent également être pris en compte lors de la prescription d'ISRS pour le traitement de la douleur chronique. Ces effets secondaires comprennent [70] [71] [72] :

- Somnolence, sécheresse de la bouche, vision floue, vertiges.
- Effets gastro-intestinaux : nausées, diarrhée ou constipation, vomissements.
- Effets sur le système nerveux central : insomnie, agitation, céphalées, tremblements, transpiration accrue, rarement symptômes extrapyramidaux, anorexie.
- Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique avec hyponatrémie, somnolence, délire, confusion.
- Dysfonctionnement sexuel, prise de poids, dysfonctionnement plaquettaire et risque accru d'hémorragie et interactions médicamenteuses dues à un métabolisme hépatique concomitant impliquant le cytochrome P450.
- Problèmes de sécurité pendant la grossesse, syndrome sérotoninergique
- Le suicide pourrait constituer un risque au début du traitement, même si des études épidémiologiques de grande envergure ne confirment pas cette hypothèse [73].

Le syndrome d'arrêt des ISRS est caractérisé par des symptômes sensoriels et gastro-intestinaux, des vertiges, une léthargie et des troubles du sommeil [74]

### **3. Traitement radiologique interventionnel**

#### **3.1. La neurostimulation : [75]**

La neuromodulation est un domaine en pleine expansion de la médecine de la douleur qui intègre un ensemble de thérapies électriques non invasives, peu invasives et chirurgicales.

Ci-dessous, nous nous concentrons sur les thérapies de stimulation de la moelle épinière (SCS) discutées dans le cadre d'autres thérapies de neuromodulation invasives, minimalement invasives et non invasives. Ces thérapies comprennent la stimulation cérébrale profonde et du cortex moteur, la stimulation nerveuse périphérique et les traitements non invasifs que sont : la stimulation magnétique transcrânienne répétitive, la stimulation transcrânienne à courant continu et la stimulation nerveuse électrique transcutanée.

Il existe des preuves de qualité faible à modérée que la stimulation nerveuse périphérique est efficace pour la douleur neuropathique dans une extrémité. Aux États-Unis et dans de nombreuses régions d'Europe, la stimulation cérébrale profonde et la stimulation du cortex moteur ne sont pas approuvées pour les douleurs chroniques, mais sont utilisées de manière non officielle pour les cas réfractaires.

Dans l'ensemble, les preuves en faveur de la stimulation cérébrale sont mitigées, la plupart des essais aboutissent à des résultats négatifs. En ce qui concerne les modalités non invasives, des données de qualité moyenne indiquent que la stimulation magnétique transcrânienne répétitive n'apporte pas de bénéfice significatif pour la douleur chronique en général, mais des données contradictoires concernant le soulagement de la douleur neuropathique et des maux de tête.

En ce qui concerne la stimulation transcrânienne à courant continu, il existe des preuves de faible qualité soutenant son bénéfice pour la douleur chronique, mais des preuves contradictoires concernant un petit effet de traitement pour la douleur neuropathique et les maux de tête.

En ce qui concerne la stimulation nerveuse électrique transcutanée, il existe des preuves de faible qualité indiquant qu'elle est supérieure au traitement fictif ou à l'absence de traitement pour les douleurs neuropathiques, mais des preuves contradictoires pour les douleurs non neuropathiques.

### **3.1.1. La stimulation périphérique non invasive**

Nous avons identifié neuf ECR sur la stimulation électrique transcutanée des nerfs (TENS) publiés depuis 1966 : un de haute qualité, six de qualité modérée et deux de faible qualité (332 patients traités activement) [76] [77].

Toutes ces études sauf une étude évaluait la douleur neuropathique périphérique (l'exception de la douleur liée à une lésion de la moelle épinière) et étaient contrôlées par un simulacre (six études) ou avaient un groupe de contrôle actif (trois études).

Une étude a été réalisée en double aveugle et sept autres en simple aveugle (trois études utilisaient un plan en simple aveugle, trois avec un aveuglement du patient et quatre avec un investigateur en aveugle). Huit études, y compris l'étude en double aveugle, ont donné des résultats positifs pour la douleur, bien que avec une taille d'effet modeste. Une autre ECR de faible qualité a évalué l'impact des injections locales de Cobalamine, Lidocaïne ou des deux en plus de la TENS. La TENS semble être plus efficace lorsqu'il était associé à des injections locales de Cobalamine [78].

La tolérance était excellente, avec seulement quelques irritations cutanées mineures signalées chez certains patients. Ces études étaient généralement en faveur de la TENS comme traitement efficace de la douleur neuropathique périphérique, avec une qualité de preuve modérée.

Nous avons identifié une étude sur le traitement par champ magnétique statique pour les neuropathies diabétiques douloureuses, qui a donné des résultats positifs pour le résultat primaire [79]. Deux études bien menées, en double aveugle et contrôlées par placebo, portant sur des pulsés dans la même population ont donné des résultats négatifs [80] [81].

### **3.1.2. La stimulation périphérique invasive :**

La stimulation électrique percutanée des nerfs (PENS) est une thérapie de neurostimulation relativement moderne pour le traitement des douleurs neuropathiques chroniques. La PENS est similaire à la TENS (stimulation électrique transcutanée des nerfs), une thérapie dans laquelle un courant électrique de faible voltage est délivré à la zone de douleur par des électrodes. Dans le cas de la TENS, les électrodes sont placées sur la peau (transcutanée), alors que dans le cas de la PENS, le courant est délivré dans le tissu sous-cutané (graisseux), près du nerf générateur de douleur, par une aiguille de type "électro-acupuncture". [82]

À la différence des thérapies de neurotomie/ablation par radiofréquence qui délivrent de la chaleur pour endommager les nerfs générateurs de douleur et interrompre la signalisation de la douleur, l'administration d'un courant électrique basse tension vise à désensibiliser le nerf aux signaux de douleur et donc à soulager la douleur. Ce traitement est similaire à la neuromodulation des nerfs périphériques, sans nécessiter de chirurgie invasive ou d'implants. [83]

La thérapie PENS est utilisée pour traiter les douleurs neuropathiques chroniques, telles que l'hypersensibilité nerveuse, les douleurs post-chirurgicales chroniques et la neuropathie diabétique périphérique. Il a également été démontré que la thérapie PENS permet de soulager à court terme les douleurs lombaires et la sciatique. [84]

Nous avons identifié deux études en simple aveugle et contrôlées par l'effet d'un simulacre de stimulation électrique percutanée des nerfs (PENS) appliquée pendant trois semaines consécutives (30 minutes, 3 fois par semaine), pour traiter la douleur neuropathique périphérique due à la sciatique ou à la neuropathie diabétique, qui ont donné des résultats positifs sur l'intensité de la douleur [85] [86].

Dans une étude, la PENS était aussi significativement plus efficace que la TENS pour améliorer le sommeil et la fonction. Le site qualité des preuves a été considéré comme faible, car les deux études étaient en simple aveugle et réalisées par le même groupe. Une étude de faible qualité portant sur la stimulation implantée des nerfs périphériques chez 45 patients traités activement a donné des résultats positifs [87].

### **III. Cannabis thérapeutique et l'ischémie critique :**

#### **1. Introduction au cannabis :**

La plante de cannabis est utilisée depuis de nombreuses années comme agent médicinal pour le soulagement de la douleur et des crises d'épilepsie. Elle contient environ 540 composés naturels, dont plus de 100 ont été identifiés comme des phytocannabinoïdes en raison de leur structure chimique commune.

Le composant psychotrope prédominant est  $\Delta 9$ -tétrahydrocannabinol ( $\Delta 9$ -THC), tandis que le principal ingrédient non psychoactif est le cannabidiol (CBD). Ces composés sont des agonistes ou des antagonistes partiels au niveau des récepteurs cannabinoïdes prototypes, CB1 et CB2.

Les actions thérapeutiques du  $\Delta 9$ -THC et du CBD incluent la capacité d'agir comme analgésiques, antiémétiques, anti-inflammatoires, anti-convulsions et comme agents protecteurs dans la neurodégénérescence. Cependant, il y a un manque d'essais cliniques bien contrôlés, en double aveugle et randomisés pour fournir des éclaircissements sur l'efficacité du  $\Delta 9$ -THC ou du CBD en tant que thérapeutique. En outre, les problèmes de sécurité concernant les effets secondaires indésirables du  $\Delta 9$ -THC en tant qu'agent psychoactif empêchent son utilisation généralisée en clinique.

La légalisation du cannabis à des fins médicales et pour usage récréatif dans certaines régions permettra de réaliser une recherche sur la pharmacocinétique et la pharmacologie du cannabis médical.

Malgré le manque d'informations, l'attention est portée sur les mécanismes par lesquels le cannabis médical est utilisé pour soulager la douleur et les crises.

#### **1.1. Les différentes formes du cannabis :**

Avec le café et le tabac, le cannabis est la drogue psychoactive la plus utilisée dans le monde, et connue comme drogue illégale la plus populaire. Dans le monde, plus de 160 millions de personnes consomment régulièrement du cannabis et ces chiffres sont en constante augmentation [88].

Avec une telle demande populaire, il n'est pas surprenant que le cannabis et ses produits soient connus sous une grande variété de noms, certains des noms les plus utilisés sont définis ici.

Le terme communément utilisé "marijuana" ou "marihuana" décrit traditionnellement la plante de cannabis lorsqu'elle est utilisée comme une drogue récréative, et est souvent associé aux effets négatifs ou à l'impact social de la drogue. L'"herbe" est un autre nom pour le cannabis lorsqu'il est utilisé comme une drogue récréative. Par contre, lorsque le terme "chanvre" est utilisé, il fait généralement référence à l'utilisation du cannabis comme source de fibres, ce qui rend le terme fibre-champignon un peu superflu.

En revanche, le nom scientifique "Cannabis" sera systématiquement utilisé pour décrire la plante *C. sativa* L. dans toutes ses variétés.

Lorsque l'on parle de Cannabis à des fins récréatives, médicales ou scientifiques, on fait généralement référence aux éléments suivants :

Les fleurs femelles (également connues sous le nom latin de flos), qui sont la partie la plus puissante de la plante.

La résine séchée obtenue à partir de ces fleurs est généralement connue sous le nom de "hash" ou "haschisch", bien qu'il existe une grande variété de noms à travers le monde. Cette résine est la source des composants bioactifs les plus importants de la plante de Cannabis

Enfin, le "dronabinol" est un autre nom pour l'isomère (–)-trans naturel du THC, souvent utilisé dans un contexte médical dans la littérature scientifique et politique, et adopté par l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

## **1.2. L'histoire du cannabis :**

Le cannabis est probablement originaire d'Asie centrale, car des preuves archéologiques indiquent qu'il était déjà cultivé en Chine pour l'alimentation et les fibres il y a 10 000 ans. Même dans les anciennes momies égyptiennes, on a trouvé des indices de l'utilisation du cannabis comme aliment ou comme médicament. [89]

En fait, le cannabis est l'une des plus anciennes plantes médicinales connues et est décrite dans presque tous les manuels anciens sur la médecine des plantes, le plus souvent sous forme de

teinture ou de thé. Certaines religions étaient étroitement liées aux propriétés de la plante de cannabis. Par exemple, dans la légende hindoue, le cannabis est considéré comme l'aliment préféré du dieu Shiva, en raison de ses propriétés énergisantes.

Lorsque le cannabis s'est répandu de l'Asie vers l'Occident, presque toutes les cultures sont entrées en contact avec cette plante miraculeuse. De nos jours, on trouve des variétés de Cannabis dans toutes les zones tempérées et tropicales, sauf dans les forêts tropicales humides.

Bien que le cannabis ait été cultivé à grande échelle dans de nombreux pays, son abus en tant que narcotique est resté rare dans les pays occidentaux jusqu'à une période relativement récente. Les gens étaient peu conscients des propriétés psychoactives du cannabis et il est peu probable que les premiers cultivars, sélectionnés principalement pour leurs qualités de graines ou de fibres, contiennent des quantités significatives de THC psychoactif. L'usage médicinal du cannabis n'a été introduite en Europe que vers 1840, par un jeune médecin irlandais, William O'Shaughnessy, qui travaillait pour l'East India Trading Company en Inde, où l'usage médicinal du cannabis était très répandu. Contrairement au Cannabis fibreux européen, ces variétés indiennes contenaient une quantité raisonnable de cannabinoïdes bioactifs.

Sur décennies suivantes, l'usage médicinal du cannabis a connu une courte période de popularité en Europe et aux États-Unis. Au sommet de sa popularité, plus de 28 préparations médicinales différentes étaient disponibles avec le cannabis comme ingrédient actif.

Cannabis comme ingrédient actif, qui étaient recommandées pour des indications aussi diverses que les crampes menstruelles, l'asthme, la toux, l'insomnie, l'aide à l'accouchement, la migraine, les infections de la gorge et le sevrage de l'opium. [90]

De plus, l'extrait de cannabis n'était pas soluble dans l'eau et ne pouvait donc pas être injecté (contrairement aux opiacés), tandis que l'administration orale s'est avérée peu fiable en raison de son absorption lente et irrégulière.

L'utilisation du cannabis à des fins médicinales remonte à plus de 5000 ans. Son utilisation en tant qu'analgésique a été documentée dans la plus ancienne pharmacopée du monde, le *pen-t's'ao ching* chinois, et le cannabis était largement utilisé dans la médecine ayurvédique indienne pour les névralgies, les maux de tête, les maux de dents et d'autres maladies dès 1000 avant J.-

C [91]. Aux Etats-Unis Dispensatory dès 1845, le cannabis était noté comme étant "capable de produire la plupart des effets thérapeutiques de l'opium, et peut être utilisé comme un substitut de ce narcotique, lorsqu'il s'avère qu'il ne convient pas à un patient en raison de certaines constitution". [92]

En raison de ces inconvénients, l'usage médical du cannabis a de plus en plus disparu au début du vingtième siècle et, en 1937, le cannabis a été supprimé de la pharmacopée américaine, une décision qui a été suivie d'effets négatifs.

L'isolement et l'élucidation de la structure des premières substances actives pures du cannabis n'ont été réalisés que dans les années 1960.

Au début du vingtième siècle, le développement de produits pharmaceutiques synthétiques tels que les opioïdes, les agents anti-inflammatoires non stéroïdiens et les barbituriques, associé à l'augmentation des restrictions et des taxes fédérales sur le cannabis, a entraîné une augmentation de la consommation de cannabis et donc l'augmentation des restrictions et des taxes fédérales sur le cannabis, ce qui a conduit à une diminution significative de l'utilisation du cannabis pour la plupart de la majeure partie du reste du siècle. [93]

La dernière moitié du vingtième siècle a vu la découverte du système endocannabinoïde, les recherches ultérieures sur la pharmacologie des cannabinoïdes, et des preuves scientifiques croissantes soutenant l'efficacité du cannabis contre la douleur. Ces découvertes, ainsi que l'évolution des perceptions sociales et la diffusion des lois sur la marijuana médicale ont conduit à un regain d'intérêt pour ses propriétés thérapeutiques.

## **2. La composition chimique du cannabis :**

Les principaux composants de Cannabis sp. sont les phytocannabinoïdes, et plus de 100 de ces composés ont été décrits jusqu'à présent.

Même si les phytocannabinoïdes les plus étudiés sont le cannabidiol (CBD) et le  $\Delta$ 9-THC, ce dernier connu pour son effet psychoactif, plusieurs autres phytocannabinoïdes tels que la cannabidivarine (CBDV), la  $\Delta$ 9-tétrahydrocannabivarine (THCV) et leurs formes acides sont également envisagés à des fins thérapeutiques (Di Marzo et Piscitelli, 2015 ; Cristino et al., 2020).

Le Cannabis sp. (ou Sativa) est utilisé pour traiter plusieurs pathologies, dont les épisodes douloureux, depuis la Chine ancienne (Bonini et al., 2018). La plante de cannabis contient environ 60 cannabinoïdes [94].

Les cannabinoïdes sont des composés endogènes ou exogènes qui ont une activité sur les récepteurs cannabinoïdes [95]; il existe trois types de cannabinoïdes :

- Les phytocannabinoïdes (dérivés de plantes comme les nabiximols)
- Les endocannabinoïdes « sécrétés par certains organismes animaux » (composés endogènes comme l'anandamide et l'arachidonulglycérol (2-AG), (nabilone).
- Les cannabinoïdes synthétiques qui sont élaborés en laboratoire.

Les principaux cannabinoïdes que l'on trouve sur la plante de cannabis sont le cannabidiol (CBD), le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC), et le cannabinoïde (CBN). [96] [97]

## **2.1. Les phytocannabinoïdes :**

### **2.1.1. Le cannabidiol (CBD) :**

**\*Mécanisme d'action :** [98]

Le mécanisme d'action exact du CBD est encore inconnu. Le CBD est un composant phytocannabinoïde de la plante Cannabis sativa. On constate que lorsqu'il est isolé du Cannabis sativa, le CBD a des effets qui s'écartent des utilisations traditionnelles de la forme originale de la plante.

Le mécanisme proposé le plus connu pour le CBD est son effet antagoniste non compétitif sur les récepteurs cannabiques de type 1 (CB1) et les récepteurs cannabinoïdes de type 2 (CB2). Les récepteurs CB1 sont très présents dans le système nerveux central (SNC), en particulier dans les régions du mésencéphale et de la moelle épinière, qui sont toutes deux responsables de la perception de la douleur.

Alors que les récepteurs CB1 sont principalement distribués dans le SNC, les récepteurs CB2 sont plus souvent associés au système immunitaire, et les effets antagonistes sur ces récepteurs démontrent un rôle dans le système immunitaire.

Les effets antagonistes sur ces récepteurs démontrent un rôle dans l'inhibition de la réponse inflammatoire, en particulier la suppression de la dégranulation des mastocytes et l'inhibition de l'inflammation.

**\*Utilisation thérapeutique du cannabidiol :**

Le CBD, ou cannabidiol, est le deuxième ingrédient actif le plus répandu dans le cannabis (marijuana). Bien que le CBD soit un composant essentiel de la marijuana médicale, il est dérivé directement de la plante de chanvre, une cousine de la marijuana, ou fabriqué en laboratoire.

Le CBD, l'un des centaines de composants de la marijuana, ne provoque pas à lui seul un "high". Selon un rapport de l'Organisation mondiale de la santé, "chez l'homme, le CBD ne présente aucun effet indiquant un potentiel d'abus ou de dépendance...

À ce jour, il n'existe aucune preuve de problèmes de santé publique liés à l'utilisation de CBD pur."

Très peu d'essais cliniques ont exploré les effets analgésiques du CBD chez l'homme. Bien que le CBD soit un composant des nabiximols, les doses de CBD consommées dans ce produit sont très faibles (10-30 mg/jour) et très probablement sans conséquence. [99]

Chez des volontaires sains, le CBD n'a pas eu d'effet analgésique clair dans les tests de laboratoire sur les seuils de douleur et de sensibilité, [100] tandis qu'un récent essai clinique australien a montré qu'une dose unique de CBD adjuvant (400 mg) n'était d'aucun bénéfice pour les patients se présentant aux urgences avec une exacerbation aiguë de la douleur dorsale. [101]

Toutefois, une étude portant sur 20 patients souffrant de douleurs neuropathiques chroniques a montré que le CBD administré à raison de 120 mg/jour était supérieur au placebo. Une étude d'observation récente a évalué rétrospectivement l'évolution de la qualité de vie d'un sous-ensemble des 400 premiers patients néo-zélandais ayant reçu du CBD sur ordonnance (principalement 100 mg de CBD/mL d'huile administrée au compte-gouttes). [102]

Dans cette étude, les patients souffrant de douleurs non cancéreuses (n = 53) ont fait état d'améliorations significatives de la qualité de vie liée à la douleur, d'une meilleure mobilité et d'une diminution de l'anxiété et de la dépression.

Des enquêtes menées auprès d'utilisateurs dans des pays où les produits à base de cannabis sont plus librement disponibles (par exemple en Amérique du Nord) suggèrent que les produits à base de CBD sont plus fréquemment consommés pour traiter l'anxiété et la dépression, tandis que les produits à base de THC sont préférentiellement utilisés pour la douleur et le sommeil. [103]

Les données actuelles du SAS-B indiquent que près d'un quart des autorisations actuelles pour la douleur chronique concernent des produits à base de CBD, malgré les preuves minimales disponibles concernant l'efficacité.

**\*Dose et effet indésirable :**

Le CBD est bien toléré, même à des doses très élevées allant jusqu'à 6000 mg, et a des effets secondaires relativement bénins, le plus courant étant la diarrhée, d'autres effets secondaires tels que la somnolence, la diminution de l'appétit et la fatigue se manifestent principalement lors d'interaction médicamenteuse. [104]

Les avantages cliniques du CBD se manifestent surtout à des doses de 300 à 1500 mg dans les cas d'épilepsie, d'anxiété, de psychose et de toxicomanie [105] [106]. Cependant, ces doses élevées sont coûteuses, de sorte que de nombreux patients et prescripteurs dosent le CBD à environ 60-200 mg/jour. [107] [108].

Les prescripteurs doivent garder à l'esprit le manque de preuves de l'efficacité du CBD à des doses aussi faibles, bien que des essais cliniques utilisant ces gammes de doses soient en cours.

Le CBD ne semble pas altérer la conduite et n'est pas soumis aux restrictions légales actuelles. [109] Des interactions entre le CBD et d'autres médicaments prescrits sont possibles étant donné l'inhibition par le CBD des enzymes CYP450, il existe des interactions avec les antidépresseurs couramment prescrits, le citalopram et l'escitalopram, qui peuvent augmenter leurs concentrations plasmatiques. [110]

L'augmentation des doses de CBD est donc recommandée par principe de précaution, en particulier chez les patients prenant d'autres médicaments.

### **\*Sécurité d'utilisation :**

La sécurité globale et les effets indésirables du CBD, ainsi que les interactions médicamenteuses potentielles, doivent être pris en compte lors de la prescription du CBD.

En raison de l'activité du CBD sur les isoformes CYP450, des interactions médicamenteuses sont observées avec les médicaments qui agissent au niveau des isoformes CYP3A4 et le CYP2C19, notamment les immunosuppresseurs, les médicaments de chimiothérapie, les antiépileptiques, les médicaments contre le cancer et les médicaments contre la tuberculose, les médicaments de chimiothérapie, les antiépileptiques, les antidépresseurs et les antipsychotiques [111].

Au-delà des interactions médicamenteuses entre le CBD et d'autres médicaments, les effets indésirables cliniques du CBD sont également intéressants.

Les patients ont également signalé des effets secondaires plus légers, tels que la sédation, fatigue et léthargie [112].

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont la somnolence, l'anorexie, la diarrhée, et l'augmentation des aminotransférases sériques [113]. Cependant, la plupart de ces effets indésirables ont été attribués au fait que les patients recevaient soit la dose la plus faible, soit la dose la plus élevée soit suite à des interactions médicamenteuses avec d'autres médicaments antiépileptiques, tels que le valproate et le clobazam [114].

Les effets secondaires du CBD lui-même se sont révélés globalement beaucoup plus faibles et plus bénins que ceux du THC [115].

Dans un essai croisé à dose unique sur 38 volontaires sains, le CBD a été administré par voie orale (300, 600 et 900 mg) et les participants ont été invités à effectuer des tâches comportementales pour évaluer leur réactivité à des stimuli négatifs ; les résultats ont montré que le CBD n'a pas affecté la fréquence cardiaque ou la pression artérielle moyenne des participants, à l'exception de la dose de 900 mg de CBD, qui a entraîné une légère augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle moyenne [116].

Selon le rapport du Comité d'experts de l'OMS sur la pharmacodépendance en 2018, les effets indésirables du CBD étaient des symptômes légers, tels que la fatigue, la diarrhée et l'anorexie.

En ce qui concerne l'absence de tolérance ou de dépendance physique, l'OMS a recommandé que le CBD ne soit pas étiqueté comme une substance classifiée [117].

**\*Recommandations pour la prescription :**

Si les patients et/ou les médecins choisissent d'expérimenter le CBD et les huiles de chanvre, il est utile de les orienter vers un produit de la plus haute qualité. Cette question est d'autant plus importante si l'on considère des problèmes évoqués précédemment.

En raison du manque de clarté de la réglementation aux États-Unis ainsi que certains problèmes d'étiquetage des produits en ligne, il est recommandé aux patients d'utiliser des produits importés d'Europe, où les exigences encore plus strictes en ce qui concerne les faibles taux de THC (moins de 0,2 % en poids sec), par rapport à l'exigence américaine de moins de 0,3 % en poids sec, ainsi qu'un système réglementaire mieux établi pour le chanvre. [118]

Il est donc recommandé aux patients d'utiliser des produits à base de CBD fabriqués en Europe en raison de leurs exigences strictes en matière de teneur en THC.

Les médecins devraient utiliser la liste de contrôle de la Mayo Clinic pour trouver un produit CBD de haute qualité à recommander aux patients : Répond-il aux normes de qualité de la certification Current Good Manufacturing Practice (CGMP) de la Food Drug Administration des États-Unis et est-il certifié biologiquement par le ministère américain de l'agriculture ? L'entreprise dispose-t-elle d'un programme de signalement des événements indésirables ? Les produits sont-ils testés en laboratoire pour confirmer un taux de THC <0,3 % et qu'ils ne contiennent pas de pesticides ou de substances lourdes ?

Bien que le CBD ne soit pas approuvé par la FDA pour un usage médical, les patients continuent de s'automédicamentent avec du CBD en raison de l'accès facile du consommateur à ce produit.

Par conséquent, les médecins doivent se familiariser avec les produits et les lignes directrices disponibles afin de donner les meilleures recommandations possibles.

### **2.1.2. D9-Tétrahydrocannabinol :**

Le D9-Tétrahydrocannabinol (THC) est le principal constituant psychoactif du cannabis et agit comme agoniste des récepteurs CB1 et CB2. Il présente une activité analgésique et anti-inflammatoire.

Le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) est le principal cannabinoïde psychoactif extrait de la plante de cannabis (marijuana). Historiquement, il a été utilisé à des fins récréatives en raison de ses effets psychoactifs, mais son utilité médicale a récemment fait l'objet d'un grand intérêt.

Ces deux médicaments : Nabilone et Dronabinol, sont les seules formulations de THC synthétique approuvées par la FDA aux États-Unis, bien que l'utilisation du cannabis à des fins médicales et non indiquées sur l'étiquette ait pris de l'ampleur depuis que plusieurs États des États-Unis ont légalisé l'utilisation du cannabis.

Des essais contrôlés randomisés ont montré que le THC améliore efficacement la fibromyalgie et la douleur neuropathique chronique, bien que son utilisation non indiquée sur l'étiquette soit encore controversée et nécessite des recherches plus approfondies [119] [120].

Actuellement, le cannabis est légal à des fins médicales dans plus de 50 % des États, et dix-sept États autorisent les produits à forte teneur en cannabidiol (CBD) et à faible teneur en THC (tétrahydrocannabinol) à des fins médicales. Bien que le cannabis soit légal à des fins médicales dans plusieurs États, son utilisation est interdite dans tout produit par la -Food and Drug Administration-, ce qui empêche sa distribution, limite la recherche clinique et restreint d'autres applications thérapeutiques [121].

#### **\*Mécanisme d'action :**

Le THC se lie aux récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2, qui font partie du système cannabinoïde endogène. Le THC se lie principalement aux récepteurs CB1, bien qu'il y ait une faible liaison avec les récepteurs CB2. L'expression et le cheminement de ces récepteurs font encore l'objet de recherches ; on sait toutefois que les récepteurs CB1 s'expriment principalement dans le système nerveux central (SNC), tandis que les récepteurs CB2 s'expriment dans les cellules immunitaires et les organes du système nerveux périphérique (SNP) [122] [123].

Les effets du THC sur la douleur sont attribués à sa liaison aux récepteurs CB1 dans le SNC, par laquelle il module la perception sensorielle, somatique et cognitive [124] [125] [126].

**\*Indications et effets indésirables :**

L'effet palliatif le mieux établi du THC est l'inhibition des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie, ainsi que la douleur observée principalement chez les patients cancéreux. Aujourd'hui, les capsules orales contenant du dronabinol (Marinol) ou son analogue synthétique, le nabilone (Cesamet), sont approuvées à cette fin.

Il a également été démontré que le cannabis à base de plantes réduit les nausées chez la majorité des utilisateurs, qu'il soit ingéré ou inhalé. On ne sait toutefois pas très bien comment le cannabis ou le THC se comparent aux antagonistes des récepteurs de la sérotonine (5HT3) préablement décrits.

Le THC peut stimuler les récepteurs CB2, ce qui peut diminuer la croissance de certains cancers et réduire la douleur arthritique et l'œdème dans les modèles d'arthrite.

Le THC, le SEC et le système endorphine/opiacé peuvent interagir de manière remarquable. Il est proposé que le SEC interagisse avec les endorphines, par la libération de peptides opioïdes suite à l'activation des récepteurs CB et la synthèse d'endocannabinoïdes induite par la stimulation des récepteurs opiacés (Abrams, Couey, Shade, Kelly, & Benowitz, 2011 ; Russo et al., 2008).

Sur le plan clinique, le THC peut renforcer les effets antidouleur des opiacés, réduisant ainsi la quantité d'opiacés nécessaire pour obtenir un soulagement. Les enquêtes suggèrent que le cannabis est utilisé pour réduire la consommation d'autres drogues (alcool, nicotine et opiacés) (Reiman, 2009).

Aux États-Unis, les gouvernements des États qui ont adopté des lois commerciales sur le cannabis/marijuana font état d'une diminution des surdoses d'opiacés et des statistiques de décès qui y sont liées ; ces populations peuvent refléter ce qui a été observé dans les enquêtes et les études cliniques sur le THC et les opiacés (Bachhuber, Saloner, Cunningham, & Barry, 2014).

Les effets secondaires du THC les plus fréquemment rapportés et nécessitant son arrêt sont la dysphorie, les hallucinations et la paranoïa. D'autres effets secondaires courants sont la

sédation, la confusion, les maux de tête, la bouche sèche, la dysphorie, l'euphorie et l'hypotension. Des crises d'épilepsie et des activités semblables à des crises ont été observées chez des patients consommant du THC [127].

Un nombre croissant de cas de syndrome d'hyperémèse induit par les cannabinoïdes ont été rapportés à mesure que la consommation de cannabis s'est répandue. Ce syndrome se caractérise par des vomissements irrésistibles dus à une consommation chronique de THC. Ce syndrome se caractérise par un soulagement sous l'effet de douches chaudes [128].

Un autre effet secondaire ou complication de la consommation chronique de cannabis est le syndrome amotivationnel, qui ressemble cliniquement à une dépression accompagnée d'un manque de motivation.

De nombreuses études ont établi un lien entre la consommation de marijuana et le risque accru de troubles psychiatriques, notamment la psychose, la dépression, l'anxiété, la schizophrénie et les troubles liés à l'utilisation de substances psychoactives.

### **2.1.3. Le cannabinoïde :**

Le cannabinoïde (CBN) est le sous-produit d'oxydation non enzymatique du THC et est le plus souvent un artefact trouvé après un stockage prolongé, en particulier à des températures élevées.

Le CBN a été le premier cannabinoïde identifié et isolé à partir du cannabis (Wood, Spivey et Easterfield, 1899). Cette découverte est très probablement due à la dégradation rampante du THC en CBN en raison d'un mauvais contrôle de la qualité et des conditions de transport et de stockage liées au XIXe siècle ; des défis qui sont encore difficiles à relever dans les produits de cannabis existants (Upton et al., 2013).

En 1940, le CBN a été le premier cannabinoïde isolé et purifié à partir du cannabis. Bien que le CBN ne soit pas produit par le métabolisme de la plante, il est facilement formé à partir du THC par dégradation lors du séchage, du stockage et de la consommation (chauffage) des produits du cannabis.

Par conséquent, il peut jouer un rôle important dans plusieurs effets attribués à la consommation de cannabis. Il s'agit d'un cannabinoïde très faiblement psychotrope, dont l'effet n'est mesurable

qu'après administration intraveineuse. Le CBN a des activités anticonvulsives, sédatives et d'autres activités pharmacologiques significatives susceptibles d'interagir avec les effets du THC.

## **2.2. Les autres constituants du cannabis :**

### Les constituants cannabinoïdes :

#### **Delta-8-Tetrahydrocannabinol :**

Le delta-8-tétrahydrocannabinol (Delta-8-THC) est un isomère positionnel du delta-9-THC qui présente un profil pharmacologique similaire et une puissance psychoactive légèrement inférieure. Il n'est probablement pas produit par le métabolisme de la plante, mais il s'agit plutôt d'un artefact causé par la dégradation du THC.

Il pourrait, du moins en partie, être à l'origine des "munchies", nom populaire pour désigner l'augmentation de l'appétit induite par le cannabis.

#### **Cannabigerol :**

Le CBG est l'un des principaux cannabinoïdes présents dans la plupart des variétés de cannabis. Comme le CBD, il a des propriétés analgésiques et anti-inflammatoires, ce qui indique qu'il est possible de développer des médicaments à base de cannabinoïdes qui n'ont pas les propriétés psychoactives du THC [129].

Dans une étude, l'efficacité antitumorale du CBG a été évaluée contre des cellules de mélanome de la peau de souris et a montré une activité in vivo significative en utilisant un test de méthylthiazoltétrazolium (MTT) basé sur les cellules. Parmi plusieurs cannabinoïdes testés, le CBG avait le plus fort pouvoir d'inhibition de l'agrégation plaquettaire [130] [131].

#### **Cannabichromene :**

Il a été démontré qu'il a des effets sédatifs. Seul, il n'a qu'un faible effet analgésique chez les souris, mais il augmente l'action analgésique du THC lorsqu'il est administré en même temps. [132]

Un extrait de cannabis riche en CBC a modifié le comportement lors du test de dépression par suspension de la queue de la souris. [133]

Autres : **Tetrahydrocannabivarin** : a un potentiel thérapeutique pour lutter contre les maladies impliquant un dysfonctionnement cérébelleux et une hyperexcitabilité, telles que l'épilepsie. [134]

#### **Acidic Cannabinoids ...**

Les constituants non cannabinoïdes du cannabis :

#### **Terpénoides :**

Les terpènes sont les principaux constituants des huiles essentielles et sont responsables des caractéristiques aromatiques du cannabis. Avec les cannabinoïdes, les terpènes illustrent un effet synergique. Certains effets secondaires indésirables du THC peuvent être diminués ou modulés en présence de composés terpénoïdes. L'un des terpénoïdes les plus abondants dans le cannabis est le -myrcène 231, qui a un puissant effet analgésique et anti-inflammatoire [135] [136].

#### **Flavonoïde :**

Certains flavonoïdes isolés du cannabis ont été testés pour leurs effets pharmacologiques. Les cannflavines A et B inhibent la prostaglandine E2 dans les cellules synoviales rhumatoïdes humaines avec une puissance 30 fois supérieure à celle de l'aspirine. [137]

La cannflavine A inhibe les enzymes de la cyclooxygénase (COX) et lipoxygénase, ce qui lui confère des propriétés anti-inflammatoires. [138]

Autres : Huile de chanvre : antibactérien puissant, alcaloïdes et composés azotés, phénols non cannabinoïdes, stilbénoides, lignanamides et amides phénoliques...

### **3. Le système endocannabidiol : [139] [140] [141]**

Il a été démontré que le système endocannabinoïde (ECS) joue un rôle intégral dans la régulation de la douleur neuropathique et dans l'amélioration de la qualité de vie et implique des mécanismes multiples impliquant la neuromodulation et l'immunomodulation aux niveaux périphériques, spinal et supraspinal.

Le SEC est constitué de cannabinoïdes endogènes, de leurs récepteurs et des enzymes responsables de leur synthèse, de leur régulation, de leur transport et de leur métabolisme.

Trois types de cannabinoïdes sont reconnus dans la littérature : les phytocannabinoïdes dérivés de la plante de cannabis, les cannabinoïdes synthétiques, qui sont des composés synthétiques ciblant divers composants du système ECS, et les cannabinoïdes endogènes ou endocannabinoïdes, tels que l'anandamide (arachidonoyl éthanolamide, AEA) et le 2-arachidonoyl glycérol (2-AG) qui sont produits par l'organisme.

Ces dernières années, divers composés ayant une activité endocannabinoïde ont été isolés ou synthétisés, et il est intéressant de noter qu'ils ont tous une structure apparentée aux eicosanoïdes. Les récepteurs cannabinoïdes et leurs ligands endogènes constituent ensemble ce que l'on appelle le système cannabinoïde endogène ou endocannabinoïde, ce dernier est désormais connu pour être un système neuromodulateur ubiquitaire aux actions très variées. Il se compose de récepteurs cannabinoïdes, de cannabinoïdes endogènes et d'enzymes responsables de leur production, de leur transport et de leur dégradation. Le système endocannabinoïde est présent même dans les organismes très primitifs, ce qui indique qu'il joue un rôle fondamental dans la physiologie de base. Il existe actuellement deux grandes familles d'endocannabinoïdes qui ont été largement caractérisées. La première est constituée d'amides de l'acide arachidonique et de l'éthanolamide ; l'exemple typique de cette famille est l'anandamide, la seconde famille comprend les esters de glycérol liés au 2-AG.

Le système endocannabinoïde est présent dans tout le corps humain, généralement associé au tissu neuronal, mais il s'étend également à d'autres organes et systèmes tels que la peau, les os, les articulations et les cellules de défense hématopoïétiques. [142]

Ce système de signalisation lipidique module la douleur, l'humeur, l'appétit, la promotion du sommeil, les vomissements, la mémoire, l'immunité, le développement cellulaire, le système cardiovasculaire et le phénomène de "combat ou fuite " [143] [144] [145]. Il s'agit de cibles intéressantes pour de nombreuses options thérapeutiques, mais la compréhension du système endocannabinoïde est très récente et a commencé avec l'identification des récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 au cours des années 1980 et l'identification de ses ligands. [146]

Le 2-arachidonoylglycérol (2-AG) et l'arachidonoyléthanolamide (anandamide, AEA) sont dérivés de l'acide arachidonique et sont produits pendant l'inflammation déclenchée par une lésion tissulaire ou à la suite d'un déclenchement neuronal pré-synaptique. [147]

Les ligands exogènes, tels que les phytocannabinoïdes et les préparations pharmaceutiques, peuvent également se lier à ces récepteurs [148] [149].

Il existe plusieurs voies connues pour la synthèse et la dégradation des endocannabinoïdes, de sorte qu'il semble y avoir une forte redondance. Fondamentalement, les endocannabinoïdes existent au niveau intracellulaire sous forme de précurseurs dans la membrane plasmique des neurones, dans le cadre de certains phospholipides. Ils sont produits à la demande par des voies biochimiques distinctes impliquant les phospholipases C et D, ainsi que d'autres enzymes.

Ces événements sont déclenchés par l'augmentation des concentrations de calcium intracellulaire qui suit la dépolarisation de la cellule ou la mobilisation des réserves de calcium intracellulaire suite à la stimulation des récepteurs couplés aux protéines de la famille Gq/G11.

En conséquence, les enzymes catalysant l'anandamide et le 2-AG sont sensibles au calcium. Après leur formation, les endocannabinoïdes sont transportés à travers la membrane cellulaire pour interagir avec leurs sites de liaison extracellulaires sur les récepteurs cannabinoïdes.

### **3.1. Les récepteurs cannabinoïdes :**

Depuis l'identification du delta-9-tétrahydrocannabinol (delta-9-THC), le principal constituant psychoactif et de plusieurs autres cannabinoïdes naturels (cannabinol, cannabidiol, cannabigérol, etc.), des données suggèrent que le système cannabinoïde est impliqué dans la modulation de la douleur via l'activation de récepteurs couplés aux protéines G de type Gi/o (inhibitrices), soit les récepteurs CB1 et CB2.

Les récepteurs CB1 sont localisés essentiellement au niveau du système nerveux central, et également le long des voies de la douleur (neurones afférents primaires et moelle épinière). [150] [151]

Par ailleurs, l'expression des récepteurs CB2 semble limitée aux tissus périphériques occupant des fonctions immunitaires, bien qu'ils aient été également décelés dans le cerveau, la moelle épinière, les neurones sensitifs, les ganglions de la racine dorsale, la microglie et les tissus périphériques. [152]

Après activation, des seconds messagers intracellulaires sont mis en jeu par les récepteurs cannabinoïdes, aboutissant à une inhibition de l'adénylate cyclase et la production d'AMP cyclique, une activation de la voie des protéines kinases activées par des agents mitogènes (MAP kinases) et, pour le récepteur CB1 uniquement, une ouverture des canaux potassiques et une inhibition de canaux calciques membranaires. Ces effets permettent une modulation de l'activité synaptique.

### **3.2. Le système endocannabidiol et la douleur :**

La douleur nociceptive a pour fonction d'avertir l'individu d'un danger. La douleur neuropathique est causée par une lésion des nerfs, qui déclenche des messages douloureux imprécis vers le thalamus et le cortex, et la douleur centralisée résulte de l'amplification du système périphérique en raison d'un dysfonctionnement nerveux central persistant. [153] [154]

La douleur est un processus complexe modulé par de nombreux facteurs subjectifs, ce qui rend difficile la création de cibles pharmaceutiques simples. Le cannabis est rarement le premier médicament utilisé pour traiter la douleur, car les patients commencent généralement par prendre des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase (COX) et des opioïdes. [155]

Les deux principales voies ascendantes des mammifères consacrées à la douleur, la voie spinothalamique et la voie spinoparabrachiale, sont respectivement responsables des aspects discriminatoires et affectifs de la douleur. Le contrôle descendant de la douleur peut être inhibiteur ou facilitateur, prend naissance dans les régions corticales supérieures, l'amygdale et l'hypothalamus, et se projette vers le tronc cérébral inférieur et la moelle épinière. [156]

Le système endocannabinoïde s'exprime tout au long de la voie ascendante et descendante. Les récepteurs cannabinoïdes 1 et 2 (CB1 et CB2) ont été largement étudiés en tant que récepteurs antinociceptifs, seuls ou en combinaison [157].

Les récepteurs CB1 sont situés sur les terminaisons périphériques et les terminaisons centrales des neurones afférents primaires, ainsi que sur le ganglion de la racine dorsale, cependant, l'utilité clinique des cannabinoïdes agissant sur le récepteur CB1 peut être limitée en raison du développement d'une tolérance et du taux élevé d'effets indésirables centraux [158] [159] [160].

## **4. Etude clinique du cannabis sur l'ischémie critique :**

### **4.1. Effet thérapeutique du cannabis sur la douleur :**

Les principaux cannabinoïdes présents dans la plante de cannabis sont le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC), le cannabidiol (CBD) et le cannabinol (CBN) [161] [162]. Trois médicaments capables d'activer le système cannabinoïde sont actuellement disponibles dans le commerce et font l'objet de la présente étude : Cesamet® (nabilone), Marinol® (THC + dronabinol) et Sativex® (THC + CBD). La demi-vie des cannabinoïdes dans la phase de distribution est d'environ une demi-heure, mais la demi-vie dans la phase terminale est plus longue, avec une moyenne de 30 heures. [163] [164]

Sativex® (ou Nabiximols® aux États-Unis) est un spray à base de cannabis qui combine le THC, qui agit comme un agoniste partiel du récepteur CB1, avec le CBD, qui agit comme un modulateur du système cannabinoïde [165]. Il a été approuvé pour la spasticité dans la sclérose en plaques (SEP) dans certains pays européens et au Canada, où il a également été approuvé pour la douleur neuropathique et cancéreuse. [166]

#### *Cannabis et douleur de la neuropathie diabétique :* [167]

Une étude croisée randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo a été menée sur 16 patients souffrant de neuropathie périphérique diabétique douloureuse afin d'évaluer l'efficacité et la tolérabilité à court terme du cannabis inhalé.

Dans le cadre de cette étude, chaque participant a été exposé à une seule séance de dosage de placebo, et de cannabis de doses faibles (1 % de tétrahydrocannabinol, THC), moyennes (4 % de THC) ou élevées (7 % de THC). Des tests de base de la douleur spontanée, de la douleur évoquée et des tests cognitifs ont été effectués. Les sujets ont ensuite reçu du cannabis en aérosol ou un placebo.

L'intensité de la douleur et le score subjectif d'euphorie ont été mesurés à 5, 15, 30, 45 et 60 minutes, les tests cognitifs ont été effectués à 5 et 30 minutes, puis toutes les 30 minutes pendant 3 heures supplémentaires.

L'analyse primaire a comparé les différences dans la douleur spontanée au fil du temps entre les doses en utilisant des modèles linéaires à effets mixtes. Il y a eu une différence significative dans les scores de douleur spontanée entre les doses ( $p < 0,001$ ). Les comparaisons significatives spécifiques étaient le placebo par rapport à la dose faible, ( $p = 0,031$ ,  $0,04$  et  $< 0,001$  respectivement) et la dose élevée par rapport à la dose faible, moyenne et élevée ( $p < 0,001$  dans les deux cas).

Notre étude croisée à court terme, en une seule séance, a révélé une réduction dose-dépendante de l'intensité de la douleur en réponse au cannabis inhalé chez des patients souffrant de neuropathie diabétique périphérique. Dans l'ensemble, l'effet analgésique du cannabis est cohérent avec d'autres essais sur le cannabis dans divers syndromes de douleur neuropathique [168], [169], [170], [171], [172], [173].

Néanmoins, il existe une certaine incertitude quant à la plage de dosage qui entraîne une analgésie après l'administration de cannabis. Certaines études récentes sur l'efficacité potentielle du cannabis ont montré qu'une dose moyenne [3,5 % de THC] est aussi efficace qu'une dose élevée [7 % de THC] [174] [175] [176].

Une autre étude de recherche de doses a examiné des doses de cannabis inhalées allant de 0 à 9,4 % de THC sur 23 patients souffrant de douleurs neuropathiques chroniques. Cela se traduit par une dose quotidienne allant d'environ 2 mg à 7 mg de THC. Seule la dose élevée s'est distinguée du placebo. Cette dose élevée est inférieure à la plupart des doses délivrées dans notre protocole (par exemple 4 mg, 16 mg et 28 mg de THC). Des études sur la douleur induite expérimentalement suggèrent que des doses élevées peuvent augmenter la douleur [177] [178].

Dans notre étude, le cannabis a eu un effet significatif dépendant de la dose sur la douleur spontanée et évoquée. Cependant, l'effet sur la douleur spontanée était plus cohérent que l'effet sur la douleur évoquée.

Une étude précédente que nous avons réalisée chez des volontaires sains en utilisant les mêmes doses que celles utilisées dans notre étude actuelle a montré une réduction significative de la douleur spontanée et évoquée induite par la capsaïcine, mais pas de l'hyperalgésie secondaire. [177]

La dose élevée a eu un effet significatif sur la douleur évoquée par la brosse à mousse et von Frey ( $p < 0,001$  dans les deux cas). La dose élevée a eu un effet négatif significatif (altération des performances) de la dose élevée sur deux des trois tests neuropsychologiques (Paced Auditory, Serial Addition Test, Trail Making Test B)

Abrams et al. ont évalué le rapport subjectif de la douleur sur 24 heures (sur une échelle de 1 à 100 mm) chez des patients atteints de neuropathie induite par le VIH qui ont été randomisés entre des cigarettes de cannabis fumées à 3,56 % de THC et des cigarettes de cannabis placebo, en limitant l'étude aux patients qui avaient déjà été exposés au THC . Dans cette étude, 52 % des patients du groupe d'intervention et 24 % des patients du groupe de contrôle ont présenté une réduction de la douleur supérieure à 30 %. Le nombre d'effets indésirables était faible, mais il était significativement plus élevé dans le groupe cannabis, notamment en ce qui concerne la sédation, la désorientation, la confusion, les vertiges et l'anxiété. [179]

Ellis et al. ont également étudié le traitement de la neuropathie du VIH par le cannabis fumé en utilisant l'échelle différentielle des descripteurs comme mesure principale ; les patients ont été exposés aux deux groupes (cannabis sans THC et cannabis avec THC) et ont pu titrer la dose entre 1 et 8 %. Les participants ont titré jusqu'à 8 % en utilisant le cannabis sans THC mais sont restés à 2 et 4 % avec le cannabis avec THC ( $p = 0,016$ ), cependant, l'utilisation d'analgésiques n'a pas diminué pendant la phase THC-cannabis. [180]

Dans une autre étude, différentes concentrations de cannabis fumé au THC (0 %, 2,5 %, 6 % et 9,4 %) ont été utilisées comme traitement de la douleur neuropathique post-traumatique ou post-chirurgicale, les patients ont signalé une différence dans la douleur quotidienne moyenne, ainsi qu'une amélioration de la perception du temps de sommeil lorsqu'ils prenaient les doses les plus élevées [181].

Wilsey et al. ont comparé le cannabis fumé pour la douleur neuropathique en randomisant les patients entre THC 0 %, 3,5 % et 7 %, une exposition antérieure au cannabis étant nécessaire pour l'inclusion. Les deux traitements au THC (à des concentrations de 3,5 % et 7 %) ont diminué l'intensité de la douleur par rapport au placebo, mais il n'y avait pas de différence d'effet entre les deux. En outre, les niveaux sanguins de cannabinoïdes n'étaient pas en corrélation avec l'analgésie [182].

Même si ces résultats semblent prometteurs, les études présentent des limites et les résultats sont incohérents. Par conséquent, il n'y a pas de preuves de haute qualité qui soutiennent l'utilisation du cannabis sur la douleur neuropathique [183].

En outre, une analyse systématique récemment publiée par Stockings et al. a montré un bénéfice limité pour les cannabinoïdes dans la douleur neuropathique chronique [184]. En outre, certains effets indésirables (tels que la somnolence, la sédation ou la confusion) peuvent limiter encore plus l'utilisation du cannabis dans la pratique clinique [185].

Le Special Interest Group on Neuropathic Pain a proposé que les preuves de l'utilisation du cannabis soient faibles, néanmoins, la Société canadienne de la douleur a recommandé le cannabis comme troisième ligne de traitement lorsque les lignes précédentes ont été utilisées avec une efficacité limitée [186] [187].

#### *Cannabis et sclérose en plaque :*

Un essai a évalué le rôle du THC:CBD en spray oromucosal pour le traitement de la douleur centrale dans la sclérose en plaques. Les patients ont été randomisés entre un bras THC:CBD et un bras placebo, ce qui a montré que le THC:CBD était supérieur pour la réduction de la douleur et l'amélioration du sommeil [188].

Un autre essai a étudié le nabilone comme traitement d'appoint à la gabapentine pour la douleur induite par la SEP, et a constaté que la réduction de la douleur était plus importante chez les patients ayant utilisé le nabilone que chez les patients ayant reçu un placebo. Aucun essai n'a été trouvé pour évaluer le rôle des cannabinoïdes fumés dans le traitement de la douleur liée à la SEP. [189]

Une étude au Canada composée de Canadiens vivant avec la SEP, ont essayé le cannabis médical au moins une fois et ont déclaré que le cannabis est modérément à très efficace pour traiter plusieurs symptômes et que les effets indésirables ne sont généralement pas graves. [190] En Suisse, toutes les études consacrées à l'utilisation des cannabinoïdes dans le traitement de la douleur et de la spasticité associées à la sclérose en plaques ont été positives d'une manière ou d'une autre.

Il faut noter que la grande majorité de ces études comportant un grand nombre de patients ont utilisé des extraits de cannabis (THC : cannabidiol) par vaporisation.

### Cannabis et douleurs rhumatismales :

L'étude Blake et al. menée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), le traitement à base de cannabis a amélioré de manière significative la douleur au mouvement, la douleur au repos et la qualité du sommeil, sans effets indésirables graves dans le groupe de traitement actif. [191]

La nabilone a été utilisée à des doses augmentées de 0,5 mg par jour à 1 mg 2 fois pendant 4 semaines par rapport au placebo. Les patients ont été évalués à la 2<sup>ème</sup> et à la 4<sup>ème</sup> semaine, et on a noté une diminution de la douleur selon l'échelle visuelle analogique (EVA) chez les patients traités avec le nabilone.

Dans une autre étude sur le nabilone, des patients souffrant de douleurs chroniques du système squelettique et locomoteur ont été traités avec du nabilone et un placebo pendant une période croisée de 14 semaines (deux phases de médication de 4 semaines et des phases d'élimination) suivie d'une période de changement de médication de 16 semaines avec libre choix des médicaments étudiés ; on a noté une diminution de l'intensité de la douleur (mesurée par l'EVA) pendant l'utilisation des cannabinoïdes et les patients ont préféré le nabilone lorsqu'on leur a demandé de choisir le médicament qu'ils voulaient continuer à prendre. [192]

Malgré ces résultats, il n'existe aucune preuve de haute qualité des avantages des médicaments à base de cannabis chez les patients souffrant de maladies rhumatismales et de douleurs chroniques. Les cannabinoïdes pour les douleurs rhumatismales constituent toujours une utilisation non indiquée sur l'étiquette [193] [194] [195] [196].

### Cannabis et douleur cancéreuse :

Une étude a comparé l'efficacité d'un extrait de THC : CBD, du THC seul ou d'un placebo chez des patients souffrant de douleurs cancéreuses rebelles pendant deux semaines, et a montré un changement significatif sur l'échelle d'évaluation numérique (NRS) en faveur du THC : CBD (Sativex ®) par rapport au placebo, mais aucun changement avec le THC seul. [197]

Lors d'essais avec Nabiximols®, des patients souffrant de douleurs cancéreuses chroniques mal contrôlées ont reçu une faible dose (1-4 pulvérisations par jour), une dose moyenne (6-10 pulvérisations par jour) ou une forte dose (11-16 pulvérisations par jour) pendant 5 semaines.

Le nombre de patients rapportant une analgésie était plus élevée pour Nabiximols que pour le placebo, en particulier pour le groupe à faible et moyenne dose. [198]

Dans une autre étude, Nabiximols en spray oromucosal a été utilisé comme traitement d'appoint chez des patients atteints d'un cancer avancé et souffrant de douleurs chroniques non contrôlées. Les patients ont pu doser eux-mêmes Nabiximols ou le placebo, ce qui a montré que Nabiximols était supérieur au placebo [199].

Cependant, il n'existe pas de preuves sérieuses de l'utilisation du cannabis dans la douleur cancéreuse, et les lignes directrices ne sont pas concluantes, mais il peut être plus bénéfique pour les patients s'il est utilisé comme traitement adjuvant [200].

Malgré tous ces résultats, la méta-analyse suggère qu'il n'y a pas d'argument solide pour recommander l'utilisation de médicaments à base de cannabinoïdes comme traitement unique de la douleur cancéreuse [201].

Il existe des preuves que les cannabinoïdes sont des adjuvants efficaces, mais il y a une lacune importante dans les connaissances scientifiques, et des recherches supplémentaires devraient être encouragées car le système cannabinoïde pourrait jouer un rôle dans le traitement de la douleur chronique liée au cancer, mais les cliniciens devraient mettre en garde contre son utilisation en tant qu'analgésique. [202]

#### *Cannabis et douleur des céphalées :*

Dans une étude, de la marijuana médicale a été prescrite à des patients souffrant de migraine, ce qui a permis de constater que la fréquence des maux de tête avait diminué dans le bras ayant consommé de la marijuana. [203]

Il existe un rapport de cas clinique dans lequel la consommation de marijuana à des fins récréatives et l'utilisation ultérieure de dronabinol ont permis de soulager la douleur [204]. En raison de ce rapport de cas, un essai a été réalisé dans lequel 139 patients souffrant de céphalées en grappe ont été interrogés sur leurs antécédents de consommation de cannabis, ce qui a permis de constater que même si la consommation de cannabis est fréquente, l'efficacité pourrait être limitée et ne devrait pas être recommandée tant que des essais contrôlés et des preuves solides n'auront pas été fournis. [205]

Un essai a comparé le nabilone à l'ibuprofène chez des patients souffrant de céphalées dues à une surconsommation de médicaments. Les patients ont reçu le médicament quotidiennement pendant 8 semaines et ont constaté que le nabilone était plus efficace que l'ibuprofène pour réduire l'intensité de la douleur et la prise quotidienne d'analgésiques. Cependant, les preuves sont insuffisantes pour plaider en faveur de l'utilisation de médicaments à base de cannabis pour le traitement des céphalées et des recherches supplémentaires sont nécessaires pour prouver à la fois l'efficacité et les risques de ces médicaments. [206]

*Cannabis pour les douleurs chroniques non cancéreuses* : [207]

Des études duraient de 2 à 26 semaines et comparaient un spray oromuqueux avec une combinaison de tétrahydrocannabinol (THC) et de cannabidiol (CBD) d'origine végétale (10 études), un cannabinoïde synthétique imitant le THC (nabilone) (deux études), de l'herbe de cannabis inhalée (deux études) et du THC d'origine végétale 'dronabinol' (deux études) à un placebo (15 études) et à un analgésique (dihydrocodéine) (une étude).

Les médicaments à base de cannabis peuvent augmenter le nombre de personnes obtenant un soulagement de la douleur de 50 % ou plus par rapport au placebo. Un plus grand nombre de participants se sont retirés des études en raison d'effets indésirables avec les médicaments à base de cannabis (10 % des participants) qu'avec le placebo (5 % des participants).

Les médicaments à base de cannabis peuvent augmenter les effets indésirables sur le système nerveux par rapport au placebo. Des troubles psychiatriques sont apparus chez 17 % des participants utilisant des médicaments à base de cannabis et chez 5 % des participants utilisant un placebo.

Nous n'avons trouvé aucune information sur les risques à long terme dans les études analysées de sous-groupes. Nous ne savons pas si l'herbe de cannabis réduit l'intensité moyenne de la douleur (preuves de très faible qualité).

### Cannabis et douleurs de fibromyalgie :

Le cannabis et ses dérivés ont également suscité l'intérêt dans le traitement de la fibromyalgie et d'autres maladies rhumatismales au cours des dernières années. Cependant, une revue systémique et une méta-analyse réalisées en 2018 ont révélé que seulement 7 études ont examiné les cannabinoïdes et la fibromyalgie, et les preuves ont été jugées limitées [208].

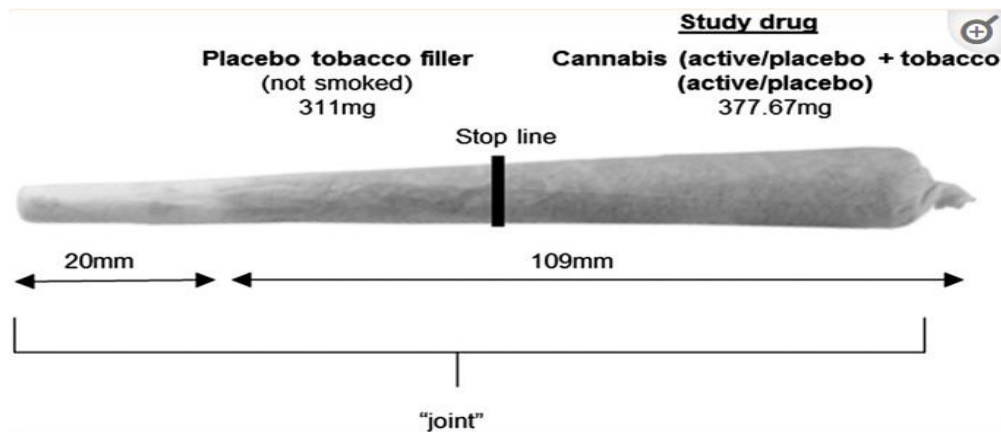
En outre, selon un énoncé de position de 2019 de la Société canadienne de rhumatologie, les preuves de l'utilisation des cannabinoïdes dans le traitement de la fibromyalgie sont limitées.

Les données actuelles concernant l'utilisation du cannabis et de ses dérivés dans les cas de douleurs chroniques et de fibromyalgie sont prometteuses et constituent une nouvelle approche thérapeutique. Ils sont susceptibles d'être plus efficaces lorsqu'ils sont associés à l'activité physique, à l'éducation, au soutien psychologique et à la thérapie. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour élucider la population de patients susceptible de bénéficier le plus de cette thérapie, et la combinaison idéale de thérapies.

#### **4.2. Effet protecteur et néfaste**

En Europe, en particulier, le cannabis est le plus souvent combiné à du tabac dans des joints, qui constituent la principale méthode de consommation [209]. Ces "joints" contiennent généralement un mélange de cannabis et de tabac (et sont également appelés, de manière interchangeable, "spliffs"). L'ajout de nicotine au cannabis peut en modifier la dose en augmentant de près de moitié la quantité de THC libérée [210] et en affectant l'expérience subjective et les effets cognitifs du cannabis [211] [212] [213].

La combinaison de cannabis et de tabac dans les joints expose donc les consommateurs au tabac, ce qui peut les rendre vulnérables à la dépendance à la nicotine et au cannabis [214] [215]. En outre, les consommateurs de cannabis titrent (ajustent) leur dose en fonction de la puissance du cannabis, ce qui modifie l'exposition totale au THC [216] [217]. Toutefois, jusqu'à présent, on n'a pas cherché à savoir si les consommateurs de cannabis titrent également leur dose en fonction de la teneur en tabac.



**Figure 3 : [218]: La forme la plus connue de la consommation du cannabis**

Le tabagisme est très répandu chez les personnes souffrant de douleurs chroniques. Certaines études indiquent que la nicotine réduit la douleur, tandis que d'autres suggèrent qu'elle peut la provoquer ou l'exacerber. Les participants à cette étude transversale étaient 151 patients souffrant de douleurs chroniques dans un grand centre médical urbain [219].

Les patients ont été répartis en trois groupes : 1) les non-fumeurs ; 2) les fumeurs qui nient utiliser la cigarette pour faire face à la douleur ; et 3) les fumeurs qui déclarent utiliser la cigarette pour faire face à la douleur.

Les patients qui ont déclaré fumer pour faire face à la douleur chronique ont obtenu des résultats nettement moins bons que ceux des deux autres groupes pour la majorité des mesures des résultats liés à la douleur. Les non-fumeurs et les fumeurs qui n'avaient fumé pour faire face à la douleur ne différaient sur aucune des variables examinées.

Après avoir contrôlé les effets des facteurs démographiques et cliniques, le fait de fumer des cigarettes comme stratégie d'adaptation à la douleur a été associé de manière significative et positive à l'intensité de la douleur ( $P = 0,04$ ), à l'interférence de la douleur ( $P = 0,005$ ) et à la peur de la douleur ( $P = 0,04$ ). Outre l'évaluation du statut tabagique général, une évaluation plus spécifique des raisons pour lesquelles les patients souffrant de douleurs chroniques fument peut s'avérer importante dans le cadre d'un traitement interdisciplinaire de la douleur.

Le tabagisme accélère l'athérogenèse et provoque une athérosclérose prématurée dans les artères coronaires épiscopales, l'aorte, les carotides et les artères cérébrales, ainsi que dans la circulation périphérique.

Les cellules endothéliales vasculaires (CE) et les cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV) expriment de multiples protéines  $\alpha$  et  $\beta$  sub-unitaires, ce qui fait du système vasculaire une cible directe de la nicotine. En termes de réactivité vasculaire, la nicotine exerce principalement des effets vasoconstricteurs par l'intermédiaire d'un mécanisme dépendant de l'endothélium et/ou indépendant de l'endothélium à travers la nicotine.

### **4.3. Consommation de cannabis et réduction du traitement des opioïdes :**

L'utilisation abusive de médicaments opioïdes est fréquente chez les personnes souffrant de douleurs chroniques et est devenue un problème de santé publique. La prescription d'opioïdes aux États-Unis a connu une tendance à la hausse et a quadruplé au cours des 15 dernières années [220]. Malgré les croyances, les opioïdes ne constituent pas une pharmacothérapie idéale pour les douleurs chroniques car ils présentent un effet d'hyperalgésie graduelle, qui est induit au fil du temps, ce qui conduit les patients à augmenter la dose d'opioïdes au fil des années. [221]

Une synergie a été proposée entre les cannabinoïdes et les opioïdes car les effets antinociceptifs de la morphine sont médiés par les récepteurs mu-opioïdes et pourraient être renforcés par l'activation des récepteurs kappa et delta-opioïdes par le THC. [222]

En outre, il existe des preuves que les cannabinoïdes peuvent augmenter la libération d'opioïdes endogènes et vice versa [223]. En raison de cette synergie, le rôle que le cannabis pourrait jouer dans la diminution de la consommation d'opioïdes a été étudié. Une étude a évalué la pharmacocinétique et la sécurité de la combinaison de ces médicaments en exposant 21 patients souffrant de douleurs chroniques à un régime avec de la morphine ou de l'oxycodone BID ' 2 fois par jour' et du cannabis vaporisé le soir du jour 1, puis trois fois par jour depuis le 2<sup>ème</sup> jusqu'au 4<sup>ème</sup> jour et le matin du jour 5.

La douleur a diminué après l'ajout de cannabis vaporisé, mais il n'y a pas eu de changement dans l'aire sous les courbes de concentration plasmatique en fonction du temps pour la morphine ou l'oxycodone après l'exposition au cannabis [224]. Bachhuber et al. ont montré que la réglementation du cannabis médical était associée à une réduction de la mortalité par overdose d'opioïdes en Californie, en Oregon et dans l'État de Washington. [225]

Malheureusement, il n'existe pas de preuves solides pouvant étayer une recommandation sur l'activité synergique entre le cannabis et les opioïdes, bien que certaines recherches suggèrent que cette interaction pourrait présenter un intérêt clinique et pharmacologique.

## 5. Le cannabis au Maroc :

Au Maroc, le cannabis est illégal depuis l'indépendance du pays en 1956, réaffirmée par une prohibition totale des drogues en 1974, mais il est partiellement toléré dans le pays [226] [227].

Le cannabis est cultivé au Maroc depuis des siècles et le pays est actuellement l'un des plus grands producteurs de haschisch au monde. En 2016, le Maroc était le premier fournisseur mondial de cannabis [228]. Le 26 mai 2021, le parlement marocain a voté la légalisation de l'usage du cannabis à des fins médicales, cosmétiques et industrielles [229].

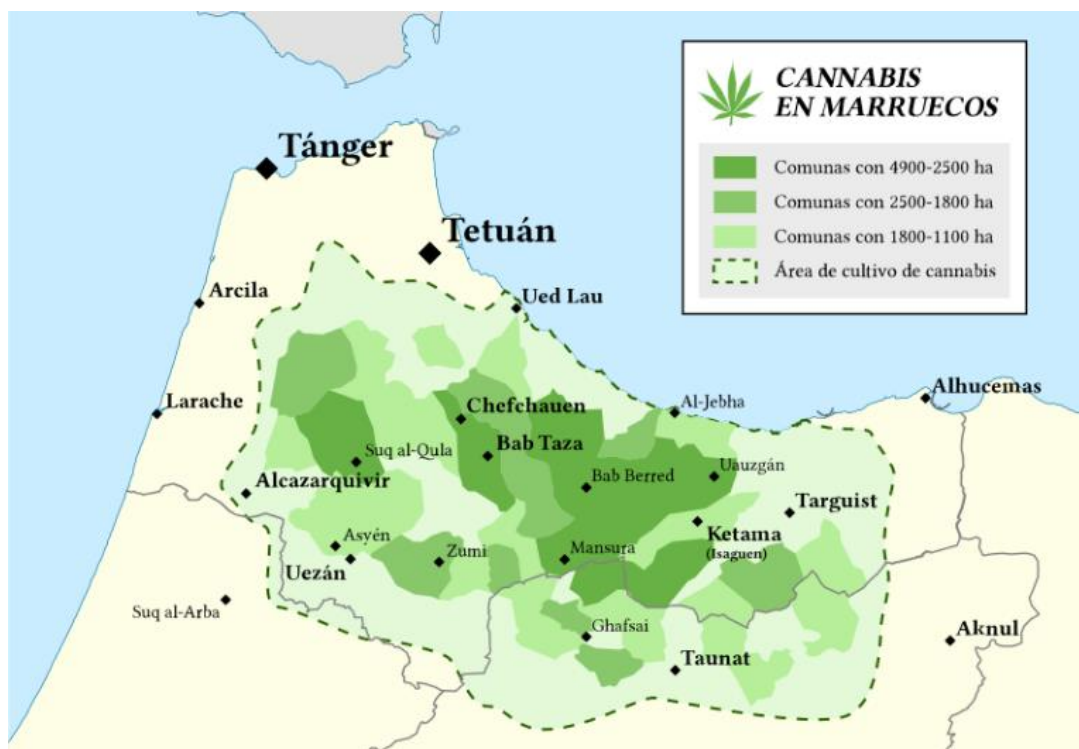


Figure 4 : Répartition régionale du cannabis au Maroc

## **5.1. L’histoire du cannabis au Maroc :**

### ***Histoire ancienne :***

La période précise de lancement du cannabis au Maroc n'est pas claire. Dès le XVI<sup>e</sup> siècle, il était cultivé dans tout le pays à petite échelle pour un usage local, dans les jardins et les vergers, mais ce n'est qu'au XVIII<sup>e</sup> siècle que la région du Rif, à l'extrême nord, est devenue un centre de production réputé, tel qu'il est reconnu aujourd'hui [230]. En 1890, le sultan Hassan Ier a institué des réglementations strictes sur la culture et le commerce, mais a également conféré des privilèges clairs en matière de production de cannabis à plusieurs tribus du Rif [231]. Dans les années 1950, les droits des tribus du Rif à cultiver du cannabis ont été réaffirmés, en réponse aux tensions dans la région rétive [232]. En 1956, avec la nouvelle indépendance du Maroc, le roi Mohammed V a interdit le cannabis dans l'ensemble du pays [233].

### ***L'internationalisation :***

Dans les années 1960 et 1970, une vague de jeunes touristes occidentaux a eu un effet profond sur le cannabis au Maroc. Auparavant, le cannabis était produit en petites quantités et fumé sous forme de kief, des fleurs femelles (non pollinisées) mélangées à du tabac noir. En réponse à la demande massive des touristes et des contrebandiers, les cultivateurs marocains ont adopté des techniques à plus grande échelle pour remplacer les techniques artisanales. Bien qu'il existe des légendes concurrentes sur la façon dont la production de haschisch a été introduite pour la première fois au Maroc, on pense généralement qu'elle a eu lieu pendant la période de pic de l'influence des touristes occidentaux. Le 24 janvier 2023, l'Agence nationale pour la légalisation des activités liées au cannabis a lancé un site Web, à travers lequel il sera possible de demander des licences pour la pratique d'activités liées au cannabis [234].

### ***La légalisation du cannabis au Maroc :***

En juin 2021, le Parlement a adopté une loi visant à régulariser la production de cette plante à des fins médicales, cosmétiques et industrielles, la production et la consommation à des fins récréatives restant strictement interdites.

La nouvelle législation régit tous les aspects de la régularisation du cannabis, des conditions de culture à l'importation de graines et à l'exportation de produits. Mais les retards dans sa mise en œuvre créent de la frustration et de la méfiance entre les agriculteurs et le gouvernement - et permettent aux trafiquants de poursuivre leur commerce. Cette situation affectera à la fois le pays et la région.

Le Maroc fait partie d'un groupe restreint mais croissant de pays africains (Eswatini, Ghana, Lesotho, Malawi, Nigeria, Afrique du Sud, Zambie et Zimbabwe) qui cherchent à se positionner sur un marché international légal du cannabis en plein essor. Ce changement de politique intervient dans le sillage de l'évolution de la production de cannabis au niveau mondial. En décembre 2020, par exemple, la Commission des stupéfiants des Nations unies a reclassé le cannabis dans une liste internationale qui reconnaît sa valeur médicale. Le Maroc a soutenu cette initiative.

Cette décision est également l'occasion pour le gouvernement marocain de répondre aux griefs de longue date des communautés de cultivateurs de cannabis qui, depuis des années, se sentent déconnectées du gouvernement central. Elles se sont souvent tournées vers le commerce illégal du cannabis lorsqu'elles étaient confrontées à des perspectives de subsistance peu encourageantes dans l'économie licite.

En mars 2021, le gouvernement a identifié Al Hoceima, Chefchaouen et Tétouan comme éligibles à la culture légale du cannabis, avec la possibilité d'étendre à d'autres provinces une fois que le processus sera mieux établi. Ces trois régions représentent la plus grande partie de la production de cannabis du Maroc et sont les sites les plus importants pour la culture illicite. Elles abritent également certaines des communautés les plus pauvres du pays, ce qui témoigne de l'intention du gouvernement de réduire la pauvreté en transférant la production vers l'économie licite.



**Figure 5 : Zones du Maroc éligibles à la culture légale du cannabis**

Cependant, un peu plus d'un an après l'adoption de la loi, l'agence centrale censée réguler le secteur n'a toujours pas été mise en place. Les retards sont en partie dus aux problèmes politiques ; problème du Sahara marocain, la rupture des relations diplomatiques avec l'Algérie...

Le professeur Jallal Toufiq, directeur du Centre national marocain de prévention et de recherche sur la toxicomanie, a déclaré lors d'une table ronde organisée en 2021 que la nécessité d'allouer des ressources financières, techniques et humaines à la nouvelle agence avait probablement aussi contribué à ce retard.

S'exprimant lors de la même table ronde, Kenza Afsahi, sociologue travaillant sur l'économie du cannabis dans la région du Rif, a déclaré qu'il était essentiel de laisser suffisamment de temps pour poser les bonnes fondations. Il s'agit notamment de sensibiliser toutes les parties prenantes aux changements, y compris la communauté médicale, et de veiller à ce que les agriculteurs puissent respecter les règles de production.

### ***La production du cannabis médical au Maroc :***

Au Maroc, on parle de “ marocco” ( également appelé maroquin) se réfère à un cylindre de tabac arraché à l'extrémité d'une cigarette et placé à la base d'une cigarette ou d'un joint de cannabis (généralement avec de la résine). Il s'agit alors d'une alternative au toncar, qui contribue à rendre la fumée moins irritante, en particulier à la fin du joint [235].

Pour fabriquer un *marocco*, les fumeurs emballent leur cigarette en la frappant verticalement contre un objet, ce qui empêche le tabac de sortir du *marocco*. En général, le *maroquin* est pris au début de la cigarette, mais il peut aussi être fait avec l'autre extrémité de la cigarette (qui se trouve juste avant le filtre).

Le Maroc produit une part importante du haschisch mondial ; il a été le premier producteur pour la période 2002-2010 avant qu'une étude de 2012 ne place l'Afghanistan au premier rang. En 2010, le Maroc a produit 760 tonnes de résine de cannabis [236]. En 2003, 70 % du haschisch consommé en Europe était produit au Maroc [237]. En 2021, 73 000 hectares de terres au Maroc étaient consacrés à la culture du cannabis [238].

A l'instar de nombreux pays, le marché légal du cannabis apporte de nombreuses opportunités économiques. L'exécutif a adopté le projet de décret n° 2.22.159 portant application de certaines dispositions de la loi n° 13.21 relative à l'usage légal du cannabis, présenté par le ministre de l'Intérieur, Abdelouafi Laftit. Le projet, prévoit que "*l'autorisation de la culture de cannabis n'est octroyée que dans la limite des quantités nécessaires pour répondre aux besoins des activités de fabrications de produits à des fins médicale, pharmaceutique et thérapeutique*", et seuls les habitants des provinces rifaines d'Al Hoceima, Chefchaouen et Taounate seront autorisés à faire pousser du chanvre.

Le projet détermine les régions dans lesquelles il est permis d'autoriser les activités liées à la culture, à la production, à l'établissement et à l'exploitation du cannabis. Il s'agit d'Al Hoce ima, Chefchaouen et Taounate avec la possibilité de rajouter les autres provinces en fonction de l'intérêt manifesté par les investisseurs nationaux et internationaux pour les activités liées à la chaîne de production du cannabis.

En Mars 2023 la coopérative Bio Cannat au Maroc a déclaré avoir construit, en partenariat avec ses membres et des partenaires publics et privés, la première unité de production pour la transformation du cannabis et l'extraction du cannabidiol (CBD), du cannabigérol (CBG), du cannabinoïde (CBN) et d'autres substances.

Cette unité de production avait obtenu l'autorisation nationale de transformation du cannabis en octobre dernier, précisant qu'elle est située dans la zone de Bab Bard, dans la région de Chefchaouen (nord). Il s'agit de la première unité à exploiter le cannabis à des fins alimentaires et pharmaceutiques au niveau national.

Selon la coopérative, les substances susmentionnées sont utilisées dans de nombreuses industries alimentaires, industrielles, médicales et paramédicales en raison de leurs nombreux avantages scientifiquement prouvés pour soulager la douleur et aider à traiter de nombreuses pathologies.

Le projet de loi envisage la création d'une agence de régulation chargée de "développer un circuit agricole et industriel" et de superviser l'ensemble de la "chaîne de production", de l'importation des semences à la commercialisation - avec des "périmètres de régulation", des "coopératives agricoles agréées", des "plants certifiés" et le contrôle du taux de THC qui est la principale molécule psychoactive du cannabis.

3 laboratoires pharmaceutiques au Maroc ont récemment reçu l'autorisation de la régulation du cannabis : « Pharma 5, Sothema et Galenica ». Les laboratoires Laprophan ont déjà mis en place une alliance de recherche avec l'université Sidi Mohammed Benabdellah de Fès, dans le sens de valoriser le potentiel thérapeutiques des plantes médicinales et aromatiques en général, et spécifiquement du cannabis thérapeutique, dans le but d'émerger des futurs médicaments issus du cannabis marocain.

Le 19 Avril 2023, l'Office National de Sécurité Sanitaire des Produits Alimentaires (ONSA) accorde des licences d'importation à 250 agriculteurs pour des graines de "cannabis indien" et plus de 20 coopératives, ces importations permettront de cultiver une superficie de plus de 200 hectares. La phase d'ensemencement devrait commencer en mois de Mai 2023, plantant la première culture légale dans le Royaume.

## **IV. Nouvelles méthodes analgésiques non médicamenteuse pour la douleur :**

### **1. Hypnose pour les douleurs neuropathiques chroniques :**

La Société de "Psychological Hypnosis" définit l'hypnose comme une procédure dans laquelle " une personne (le sujet) est guidée par une autre (l'hypnotiseur) pour répondre à des suggestions de changements dans l'expérience subjective, d'altérations de la perception, de la sensation, de l'émotion, de la pensée ou du comportement " (Green et al. 2005). Des revues systématiques et des méta-analyses antérieures portant sur la douleur pendant le travail et l'accouchement (Madden et al., 2016), la fibromyalgie (Bernardy et al., 2011, Zech et al., 2017), les troubles temporo-mandibulaires (Zhang et al., 2015), les douleurs chroniques multiples telles que les maux de tête, le syndrome du côlon irritable, les lésions de la moelle épinière, le cancer, la douleur expérimentale, etc. (Adachi et al, 2014, Montgomery et al., 2000, Vanhauzenhuysse et al., 2018), les procédures mini-invasives (Noergaard et al., 2019) et la douleur expérimentale (Thompson et al., 2019, Vanhauzenhuysse et al., 2009a) ont rapporté une efficacité significative de l'hypnose pour soulager la douleur.

Cependant, à notre connaissance, il n'existe aucune preuve systématique d'un effet lié à l'hypnose sur la douleur musculo-squelettique et neuropathique chronique établie par une revue systématique et une méta-analyse (Amatya et al. 2018, Boldt et al. 2014). À ce jour, les affirmations sur l'efficacité de l'hypnose dans l'ensemble de la population souffrant de douleur chronique (par exemple, maux de tête, douleurs liées au cancer, etc.) et les recommandations associées sur le nombre de séances pour effectuer un " traitement par hypnose très bref ou bref " ( $\leq 7$  séances) ou un " traitement par hypnose " ( $\geq 8$  séances) (Jensen et Patterson, 2006) n'ont été fournies que par le biais de revues narratives (Jensen et Patterson, 2006, Jensen et al., 2006, Patterson et Jensen, 2003).

Il y a donc un besoin urgent d'une revue systématique pour valider l'utilisation de l'hypnose et pour fournir des lignes directrices sur le nombre minimum de séances nécessaires pour observer un effet positif sur la gestion de la douleur chronique. [239]

L'effet de l'hypnose sur la douleur a également été examiné en utilisant des paradigmes expérimentaux pour fournir un niveau de contrôle méthodologique difficile à atteindre en milieu clinique. Une méta-analyse de 18 études comprenant 12 essais expérimentaux et 6 essais cliniques (Montgomery et al. 2000) a trouvé des effets analgésiques modérés significatifs de l'hypnose ( $d = .67$ ). Bien qu'il s'agisse d'un résultat important, il convient de noter plusieurs limitations importantes dues principalement à un manque de données disponibles. Tout d'abord, il est difficile de déterminer le niveau d'analgésie significatif de l'hypnose étant donné l'absence d'une métrique sur laquelle un changement clinique significatif peut être cartographié (par exemple, des évaluations numériques de 0 à 10). Deuxièmement, les estimations de l'analgésie hypnotique ont été compliquées par une hétérogénéité considérable dans les comparateurs de contrôle. Troisièmement, des facteurs tels que la suggestibilité hypnotique et l'utilisation de la suggestion analgésique directe, qui peuvent être critiques pour le succès du traitement (Patterson et Jensen, 2003), n'ont pas pu être évalués de manière adéquate [240].

## **2. Acupuncture associée à la psychothérapie :**

La douleur chronique s'accompagne souvent d'émotions négatives, et la progression des émotions négatives peut entraver davantage le soulagement de la douleur. La douleur chronique et les émotions négatives sont toutes deux étroitement associées aux circuits de récompense/motivation.

Le traitement par acupuncture est efficace pour soulager la douleur et les troubles émotionnels, bien que les combinaisons d'acupoints varient. Une étude visait donc à élucider la relation entre la douleur chronique et les troubles émotionnels, d'une part, et les circuits de récompense/motivation, d'autre part. En association avec la théorie des "sept facteurs émotionnels à l'origine de la douleur" de la médecine traditionnelle chinoise, le mécanisme d'effet potentiel de la "régulation de l'esprit par l'acupuncture" pour le soulagement de la douleur chronique et des émotions négatives a été exploré. Les résultats suggèrent que la douleur chronique et les émotions négatives qui y sont liées peuvent être efficacement soulagées par l'acupuncture après avoir optimisé la combinaison des points d'acupuncture sur la base de la "régulation de l'esprit". [241]

### 3. La thérapie miroir :

Une technique de rééducation qui s'est avérée prometteuse ces dernières années, dans une position qui permet au patient de voir le reflet d'une partie du corps. La thérapie par le miroir est le plus souvent utilisée pour soulager la douleur dans les membres en cachant le membre douloureux derrière le miroir (hors de vue), tandis que le membre non douloureux se trouve dans la même position de manière à créer un reflet visible par le patient.

Ainsi, le patient peut observer le reflet du membre non douloureux de sorte qu'il semble être dans la même position que le membre douloureux. (Figure 4)

Dans le cas des personnes dont les membres sont enflammés, gonflés et rouges ou associés à des troubles trophiques, le cas de l'ischémie critique, cela crée un effet de surprise ainsi que l'illusion d'un membre d'apparence saine [242].



**Figure 6 : Thérapie miroir chez une femme a l'hôpital Northeast rehabilitation**

Souvent, les patients sont réticents à bouger les membres douloureux, ce qui crée des comportements douloureux dominés par la peur et l'évitement du mouvement.

La thérapie par le miroir peut être utilisée pour créer le reflet d'un membre sain qui bouge normalement et qui est situé à l'intérieur du corps membre sain qui bouge normalement et qui se trouve au même endroit dans l'espace que le membre douloureux caché derrière le miroir. Cela donne l'illusion que le membre douloureux peut lui aussi bouger normalement.

Cette thérapie peut être utilisée seule ou en combinaison avec d'autres techniques de soulagement de la douleur.

La thérapie par le miroir a été intégrée dans des programmes thérapeutiques pour traiter les états douloureux résultant de la neuropathie, du syndrome douloureux régional complexe et de la dorsalgie mécanique non spécifique [243] [244].

La thérapie miroir est utilisée dans la pratique clinique depuis plus de vingt ans, mais elle n'est pas encore largement acceptée comme option thérapeutique. À l'heure actuelle, il n'existe pas de protocoles de traitement fondés sur des données probantes pour la thérapie miroir à utiliser en milieu clinique, en raison du manque d'études portant sur les indications cliniques, la durée et la fréquence du traitement, ou les caractéristiques de l'intervention de la thérapie miroir. Les preuves de l'efficacité clinique sont encourageantes mais pas encore définitives. Ces caractéristiques -- peu coûteuse, sûre et facile à administrer par le patient lui-même après une formation initiale et encore plus avec peu de contre-indications ou d'effets indésirables-- font de la thérapie du miroir une option thérapeutique potentielle pour le traitement de la douleur.

## V. Discussion :

L'ischémie critique des membres (ICM) est un syndrome clinique qui comprend une douleur ischémique ainsi qu'une ulcération ou une gangrène pendant au moins 15 jours. Ce processus pathologique nécessite un traitement urgent, y compris la revascularisation par chirurgie ouverte ou des techniques endovasculaires.

La prise en charge de la douleur est un élément clé de la prévention de la progression de la maladie, car elle permet de poursuivre l'exercice, qui favorise et maintient la circulation. Cette prise en charge prend d'abord contrôle sur la gestion des facteurs de risque de la maladie ; arrêt du tabac, activité physique régulière, aspirine, anticoagulant, antihypertenseur, antidiabétiques oraux ou insulinothérapie, statines...

La revascularisation en cas d'ischémie critique des membres est nécessaire pour soulager la douleur au repos et la cicatrisation des plaies, mais près d'un patient sur cinq ne peut pas être traité ou ne bénéficie pas correctement de la chirurgie ou de la thérapie endovasculaire, ce qui fait entrer ces patients dans un processus douloureux chronique ouvrant la porte d'abord sur des traitements antalgiques visant à diminuer la douleur pour encourager le patient à marcher et éviter la position de repos qui entraîne une stase veineuse responsable d'un œdème tissulaire et donc réduction du flux artériel, ou des jambes surélevées qui vont réduire la circulation en raison des faibles pressions artérielles.

Selon les estimations statistiques, 40 à 60% des patients qui ont une ICCMI peuvent bénéficier de techniques de revascularisation, tandis que 15 à 20 % sont amputés d'emblée. Sur le site, un traitement médicamenteux est proposé à ces 20 à 50 % de patients.

Les opioïdes restent la pierre angulaire de la prise en charge des douleurs sévères. Cependant, il est difficile d'obtenir un soulagement de la douleur liée à une ischémie sévère d'un membre. Le défi consiste à utiliser un opioïde aux caractéristiques fortes mais de courte durée. Le fentanyl et le sufentanil sont des exemples de ces médicaments. Ils ont été utilisés avec succès par voie sublinguale et buccale 5 à 10 minutes avant l'incident prévu.

On se rend de plus en plus compte que l'inflammation est à l'origine de la douleur neuropathique, et pour la traiter, on agit sur les facteurs responsables. L'étude Cochrane a conclu qu'il n'y a pas de preuves concluantes de l'efficacité et de l'innocuité à long terme des prostanoides chez les patients atteints d'ICM, malgré quelques résultats positifs concernant la douleur au repos [245]. En ce qui concerne les médicaments vasoactifs, la revue a trouvé que le naftidrofuryl intraveineux pour l'ICM était inefficace pour réduire la symptomatologie douloureuse de l'ICM [246].

Bien que l'intensité de la douleur conduit souvent à la prescription immédiate d'un paracétamol et de morphiniques faibles comme le dextro-propoxyphène ou tramadol, le sulfate de morphine, de l'hydromorphone ou du fentanyl est indiquée en cas de réponse insuffisante. Ces médicaments sont toutefois difficiles à utiliser chez les personnes âgées. Ils provoquent souvent des effets indésirables tels que la somnolence, les vomissements et la constipation.

La pentoxifylline, un vasodilatateur périphérique qui agit sur la déformabilité des globules rouges, a fait l'objet d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, a montré après un traitement de 7 à 14 jours une réduction de la douleur et de la consommation d'analgésiques [247]. Les vasodilatateurs buflomédil et piribédil peuvent également être utilisés par voie intraveineuse pour soulager la douleur, par contre ceux dits périphériques n'ont cependant pas d'effet documenté sur la douleur.

Le traitement antalgique comprend également l'utilisation d'un analogue pharmacologiquement stable de la prostacycline, l'iloprost (Ilomedin®). La posologie habituelle est de 2 à 5 ng/kg par minute en I.V pendant six heures par cures de 21 à 28 jours. Sur l'ICC athéromateuse, l'iloprost a été utilisé dans plusieurs études contrôlées ont montré chez certains patients une réduction des douleurs ischémiques au repos et/ou une réduction significative des besoins en analgésiques et une guérison partielle ou totale des troubles trophiques [248] [249] .

On pense qu'au moins une partie de la douleur associée à l'ICM est neuropathique. Cela suggère que les opioïdes administrés après le développement d'une douleur chronique peuvent produire des augmentations nuisibles et contre-productives de la douleur, alors qu'un court traitement d'opioïdes administré au moment de la blessure peut ne pas produire de tels effets. C'est pourquoi un certain nombre de petits essais ont été menés pour évaluer l'utilisation d'adjuvants

susceptibles d'agir en complément des opioïdes pour soulager la douleur induite par l'inflammation causée par l'ischémie. La gabapentine, la kétamine et la lidocaïne se sont révélées prometteuses à cet égard.

Chez certains patients, la douleur à la jambe perturbe leur sommeil et deviennent dépressif. On a suggéré que l'ICM pourrait aggraver la dépression, qui provoque une vasoconstriction artérielle anormale et une augmentation de l'agrégation plaquettaire, exacerbant l'ischémie, cela était prouvé après avoir administré chez ces patients 1200 \* 3 par jour de gabapentine, et qui ont rapporté une diminution de la douleur.

Une perfusion de kétamine intraveineuse à faible dose a été comparée à des opioïdes et à un placebo chez des patients souffrant d'une ICM entraînant une allodynie, une hyperalgésie et une hyperpathie. La perfusion unique de 0,6 mg/kg de kétamine administrée pendant 4 heures en même temps que les opioïdes habituels a montré une amélioration statistique de la douleur par rapport à l'utilisation d'un placebo et des opioïdes habituels.

Pour la lidocaïne, administrée en perfusion courte, on a émis grâce à une étude qu'elle n'aurait pas d'effet analgésique. En effet, on notait une diminution soutenue des évaluations de la douleur ischémique et un certain effet analgésique sur la douleur électrique. Ce qui suggère son utilité pour la douleur chronique.

Bien qu'aucun rapport ou étude publié n'ait été identifié, il se pourrait que d'autres médicaments généralement utilisés pour la douleur neuropathique, y compris d'autres anticonvulsivants, des antidépresseurs tricycliques et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la norépinéphrine, puissent également être utiles dans ce contexte. La méthadone pourrait être envisagée, car elle a des effets à la fois opioïdes et antineuropathiques.

Des interventions non médicales peuvent également être utiles. La sympathectomie lombaire chimique peut être envisagée pour soulager les symptômes chez les patients ne pouvant bénéficier d'une revascularisation. La stimulation de la moelle épinière, évaluée en fonction de la réponse à la douleur et d'une évaluation de la microcirculation, a été suggérée comme pouvant être utile, mais des recommandations récentes la déconseillent, faute de preuves suffisantes.

En l'absence de traitement efficace chez les patients atteints d'ICCFMI qui ne sont pas candidats à la revascularisation, des thérapies alternatives peuvent être explorées ; l'angiogénèse thérapeutique vise à compenser l'incapacité de l'organisme à former une circulation collatérale suffisante en situation ischémique.

Le cannabis thérapeutique, comme nouvelle thérapie, a donné des résultats satisfaisants pour différents types de douleurs. Pour la sclérose en plaque, un effet positif a été noté pour le Sativex®, un mélange de THC et de CBD (27 mg/ml de THC et 25 mg/ml de CBD) et 10 % de terpènes et de flavonoïdes sous forme de spray oro-muqueux [250]. De même, pour la douleur cancéreuse, on a conclu que le soulagement de la douleur produit par 10 mg d'huile de THC était comparable à celui produit par 60 mg de codéine, et pour la première fois, l'efficacité analgésique de nabiximols (Sativex®) administrés par voie orale à un nombre de patients cancéreux souffrant de douleurs avancées et réfractaires aux opioïdes était satisfaisante. De plus, les patients traités par nabiximols ont eu besoin de moins de doses de médicaments contre la douleur [251].

Concernant la douleur neuropathie chronique, la société canadienne de la douleur a recommandé les médicaments à base de cannabis comme traitement de troisième intention si les thérapies établies (par exemple, les anticonvulsivants, les antidépresseurs) ont échoué (Moulin 2014). Le Special Interest Group on Neuropathic Pain (NeuPSIG) pour la pharmacothérapie de la douleur neuropathique a émis une faible recommandation contre l'utilisation de médicaments à base de cannabis (Finnerup 2015).

En se référant à ces résultats, et prenant en considération que l'ischémie critique se présente sous forme d'une douleur plus au moins comparable à celle de la SEP et moins agressive que celle du cancer ; le cannabis peut avoir une place dans le traitement de la douleur de l'ischémie critique, mais c'est un sujet qui nécessite de nombreuses recherches afin d'évaluer les avantages et les risques auxquels les patients seront exposés. En outre, la voie d'administration et le dosage idéaux n'ont pas été clairement établis. Avec l'augmentation de la consommation de cannabis dans plusieurs pays ainsi que la résistance aux antalgiques habituels, les réponses à ces questions pourraient bientôt arriver.



## **CONCLUSION**



L'ischémie critique menaçant les membres (ICM) représente un sous-ensemble de la MAP qui est définie par la présence des critères suivants : douleur au repos associée à une insuffisance artérielle, perte tissulaire sous forme d'ulcération ou de gangrène associée à une insuffisance artérielle, et réduction de la perfusion démontrée par l'imagerie vasculaire non invasive (indice cheville-brachiale <0,4, pression d'orteil <50) établie par le TransAtlantic Inter-Society Consensus, le tout est encadré d'une douleur d'au moins 15 jours nécessitant des antalgiques dont le degré dépend de l'intensité de la symptomatologie.

L'amputation et la revascularisation se traduisent tous les deux par une augmentation des coûts de la santé, mais l'amputation majeure est associée à des coûts significativement plus élevés que le traitement de choix.

A noter que le traitement majeur est la revascularisation et que les autres traitements y compris ceux destinés à la douleur sont considérés comme adjuvants.

Bien que tous les patients ne sont pas candidats à une revascularisation immédiate, et que la douleur est assez notable ; le traitement antalgique s'avère indispensable pour soulager le malade et l'encourager à reprendre l'activité pour favoriser la circulation sanguine au niveau de ses membres inférieurs. La prescription de l'antalgique convenable dépend ainsi de l'intensité de la douleur (selon EVA) et de comorbidités associées ; elle se fait graduellement en commençant par les antalgiques des trois paliers, passant ensuite aux antidépresseurs et antiépileptiques, ainsi qu'autres méthodes non médicamenteuses citant : La sympathectomie lombaire, l'acupuncture...

Etant donné que la résistance aux traitements habituels est en augmentation constante, et que certaines alternatives non pharmacologiques comprennent des risques non négligeables ; le besoin à une substance antalgique s'avère d'une nécessité extrême, d'où l'avantage de choisir le cannabis thérapeutique comme nouvelle alternative puisqu'on est au Maroc- Premier producteur international du cannabis- en se basant sur ses molécules mères : Cannabidiol, Delta 9 Tétrahydrocannabinol et le Cannabinol.

Il serait donc souhaitable de pousser la recherche afin de conclure les doses exactes nécessaires pour traiter la douleur de l'ischémie critique, et de généraliser ainsi la loi de production sur tous les territoires marocains pour encourager l'intégration des laboratoires pharmaceutiques visant la production des autres antalgiques à base de cannabis.



## **RESUMES**



## RESUME

**Titre :** Place du traitement antalgique dans la douleur de l'ischémie critique.

**Auteur :** TAIE OMAIMA

**Mots clés :** Ischémie critique – les antalgiques – cannabis thérapeutique – procédures analgésiques non médicamenteuses.

L'ischémie critique des membres (ICM) est une forme grave de maladie artérielle périphérique (MAP). Elle provoque souvent des symptômes de douleur invalidants et peut conduire à la perte du membre affecté. Idéalement, le soulagement de la douleur est par la reperfusion de l'extrémité. Cependant, lors de la planification de la revascularisation, un contrôle adéquat de la douleur doit être l'objectif de la prise en charge de tous les patients.

Selon EVA, on commence par des antalgiques de type opiacés dont le pallier dépend du degré de la douleur, et puisque les patients atteints d'ICM sont souvent déprimés, le contrôle de la douleur peut être amélioré par l'utilisation des antidépresseurs ou des antiépileptiques à des doses différentes.

Plusieurs études ont été menées sur le cannabis, connu comme nouvelle alternative pour les patients résistants aux antalgiques habituels, ou qui n'ont pas bénéficié d'une revascularisation ; en donnant des résultats positifs dans les douleurs de type neuropathiques, cancéreuses, articulaires, dégénératives (SEP spécifiquement), on ouvre la porte sur des investigations explorant son effet sur la douleur vasculaire et plus spécifiquement sur l'ischémie critique des membres inférieurs.

Le Maroc, comme étant le premier pays mondialement fournisseur du cannabis, légalise la régularisation de sa production à des fins médicales en démarrant des projets laboratoires pharmaceutiques spécialisés, visant la création des médicaments à base de cannabidiol et de THC et d'autres constituants. L'utilisation de traitement non pharmacologique à but antalgique a un rôle à jouer en parallèle avec la revascularisation (thérapie adjuvante), chez les patients qui ne sont pas aptes à la revascularisation.

## **ABSTRACT**

**Title:** Place of analgesic treatment in the pain of critical ischemia.

**Author:** TAIE OMAIMA

**Key words:** Critical ischemia - analgesics - therapeutic cannabis - non-drug analgesic procedures.

Critical limb ischemia (CLI) is a severe form of peripheral arterial disease (PAD). It often causes disabling pain symptoms and can lead to the loss of the affected limb. Ideally, pain relief is achieved by reperfusion of the extremity. However, when planning revascularization, adequate pain control should be the goal of management for all patients.

According to EVA, opioid analgesics are started and the dosage depends on the degree of pain, and since CLI patients are often depressed, pain control can be improved by the use of antidepressants or antiepileptic in various doses.

Several studies have been conducted on cannabis, known as a new alternative for patients resistant to usual analgesics, or who have not been treated with revascularization; by giving positive results in neuropathic pain, cancer pain, arthritis pain, degenerative diseases pain (MS specifically), we open the door to research exploring its effect on vascular pain and more specifically on critical ischemia of the lower limbs.

Morocco, as the first country in the world to supply cannabis, is legalizing the regularization of its production for medical purposes by starting specialized pharmaceutical laboratory projects, aiming at the creation of medicines based on cannabidiol and THC and other constituents. The use of non-pharmacological treatment for pain relief has a role to play in parallel with revascularization (adjuvant therapy), in patients who are not suitable for revascularization.

## ملخص

**العنوان:** مكانة العلاج المسكن للألام في نقص التروية الحرجة

**المؤلف:** أميمة طائع

**الكلمات المفتاحية:** نقص التروية الحرجة - المسكنات - القنب العلاجي - الإجراءات غير الدوائية المسكنة

إفقار الأطراف الحرج (CLIM) هو شكل حاد من أمراض الشرايين الطرفية (PAD) غالبا ما يسبب أعراض الألم المعوقة ويمكن أن يؤدي إلى فقدان الطرف المصاب. من الناحية المثالية، يتم تخفيف الألام عن طريق إعادة تكوين الأوعية في الأطراف. ومع ذلك، عند التخطيط لإعادة تكوين الأوعية الدموية، يجب أن يكون التحكم الكافي في الألم هو هدف الإدارة لجميع المرضى.

وفقا لـ EVA، يبدأ المرء بالمسكنات من النوع الأفيوني، والتي يعتمد تخفيفها على درجة الألم، وبما أن مرضى CLI غالبا ما يكونون مكثبين، يمكن تحسين التحكم في الألم عن طريق استخدام مضادات الاكتئاب أو مضادات الصرع بجرعات مختلفة.

تم إجراء العديد من الدراسات على القنب، المعروف كبديل جديد للمرضى المقاومين للمسكنات المعتادة، أو الذين لم يستفيدوا من إعادة تكوين الأوعية الدموية؛ من خلال إعطاء نتائج إيجابية في الألام العصبية، السرطانية، المفصلية، التنكسية (خاصة التصلب اللويحي) ، نفتح الباب للأبحاث لاستكشاف تأثيره على آلام الأوعية الدموية وبشكل أكثر تحديدا على نقص التروية الحرج في الأطراف السفلية.

المغرب، باعتباره أول بلد في العالم مزود للقنب، يشرع تنظيم إنتاجه للأغراض الطبية من خلال بدء مشاريع مختبرات صيدلانية متخصصة، تهدف إلى إنشاء عقاقير تعتمد على الكانابينديول و THC ومكونات أخرى. إن استخدام العلاج غير الدوائي للأغراض المسكنة له دور يلعبه بالتوازي مع إعادة التوعي (العلاج المساعد) ، في المرضى غير المناسبين لإعادة التوعي.



## **BIBLIOGRAPHIE**



- [1] Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, Peters EJ, Lipsky BA. Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system. *Clin Infect Dis.* 2007;.
- [2] Belch J, Hiatt WR, Baumgartner I, Driver IV, Nikol S, Norgren L, et al. Effect of fibroblast growth factor NV1FGF on amputation and death: a randomised placebo-controlled trial of gene therapy in critical limb ischemia 2011.
- [3] Nikol S, Baumgartner I, Van Belle E, Diehm C, Visona A, Capogrossi MC, et al. Therapeutic angiogenesis with intramuscular NV1FGF improves amputation-free survival in patients with critical limb ischemia 2008.
- [4] Powell RJ, Simons M, Mendelsohn FO, Daniel G, Henry TD, Koga M, et al. Results of a double-blind, placebo-controlled study to assess the safety of intramuscular injection of hepatocyte growth factor plasmid to improve limb perfusion in patients with CLI 2008.
- [5] Powell RJ, Goodney P, Mendelsohn FO, Moen EK, Annex BH. Safety and efficacy of patient specific intramuscular injection of HGF plasmid gene therapy on limb perfusion and wound healing in patients with ischemic lower extremity ulceration 2010.
- [6] Powell RJ, Marston WA, Berceci SA, Guzman R, Henry TD, Longcore AT, et al. Cellular therapy with Ixmyelocel-T to treat CLI 2012.
- [7] Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) 2007.
- [8] Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, ACC/AHA Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease 2005.
- [9] Meyer A, Lang W, Borowski M, Torsello G, Bisdas T; CRITISCH collaborators. Inhospital outcomes in patients with critical limb ischemia and end-stage renal disease after revascularization 2016
- [10] Singh S, Armstrong EJ, Sherif W, et al. Association of elevated fasting glucose with lower patency and increased major adverse limb events among patients with diabetes undergoing infrapopliteal balloon angioplasty 2014.

- [11] *Ballad JL, Eke CC, Bunt TJ, Killen JD. A prospective evaluation of transcutaneous oxygen measurements in the management of diabetic foot problems. J Vasc Surg. 1995.*
- [12] *Bandyk, D.F.; Chauvapun, J.P. Duplex ultrasound surveillance can be worthwhile after arterial intervention Perspect. Vasc. Surg. Endovasc. Ther. 2007.*
- [13] *Met, R.; Bipat, S.; Legemate, D.A.; Reekers, J.A.; Koelemay, M.J. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease: A systematic review and meta-analysis. JAMA 2009.*
- [14] *Menke, J.; Larsen, J. Meta-analysis: Accuracy of contrast-enhanced magnetic resonance angiography for assessing steno-occlusions in peripheral arterial disease. Ann. Intern. Med. 2010.*
- [15] *Visser, K.; Hunink, M.G. Peripheral arterial disease: Gadolinium-enhanced MR angiography versus color-guided duplex US—A meta-analysis. Radiology 2000.*
- [16] *Creager, M.A.; Kaufman, J.A.; Conte, M.S. Clinical practice. Acute Limb Ischemia. N. Engl. J. Med. 2012.*
- [17] *Spînu, M.; Olinic, D.M.; Olinic, M.; Homorodean, C. In vivo imaging of complicated atherosclerotic plaque-role of optical coherence tomography (OCT). Rom. J. Morphol. Embryol. 2018.*
- [18] *Makris, G.C.; Chrysafi, P.; Little, M.; Patel, R.; Bratby, M.; Wigham, A.; Anthony, S.; Uberoi, R. The role of intravascular ultrasound in lower limb revascularization in patients with peripheral arterial disease Int. Angiol. 2017.*
- [19] *Management of peripheral arterial disease (PAD TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). Eur JVasc Endovasc Surg 2000.*
- [20] *Varu VN, Hogg ME, Kibbe MR. Critical limb ischemia. J Vasc Surg 2010.*
- [21] *Schanzer A, Hevelone N, Owens CD, et al. Statins are independently associated with reduced mortality in patients undergoing infrainguinal bypass graft surgery for critical limb ischemia. J Vasc Surg 2008.*
- [22] *Westin GG, Armstrong EJ, Bang H, et al. Association between statin medications and mortality, . J Am Coll Cardiol 2014.*

- [23] Diehm N, Schmidli J, Setacci C, et al. Chapter III: Management of cardiovascular risk factors and medical therapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011.
- [24] Paravastu SC, Mendonca DA, da Silva A. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009.
- [25] Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker. *Arch Intern Med* 1991.
- [26] Chung J, Timaran DA, Modrall JG, Ahn C, et al. Optimal medical therapy predicts amputation-free J Vasc Surg 2013.
- [27] Hankey GJ, Norman PE, Eikelboom JW. Medical treatment of peripheral arterial disease. *JAMA* 2006.
- [28] Mayeux S, Ducasse É, Berard X, Sassoust G, Midy D. Traitements endovasculaires des lésions occlusives des artères de jambe. *Sang Thromb Vaiss*. 1 nov 2009.
- [29] Mayeux S, Ducasse É, Berard X, Sassoust G, Midy D. Traitements endovasculaires des lésions occlusives des artères de jambe. *Sang Thromb Vaiss*. 1 nov 2009.
- [30] Singh N, Sidawy AN, DeZee KJ, Neville RF, Akbari C, Henderson W. Factors associated with early failure of infrainguinal lower extremity arterial bypass. *J Vasc Surg*. 2008.
- [31] Slovut DP, Lipsitz EC. Surgical technique and peripheral artery disease. *Circulation*. 2012.
- [32] Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007.
- [33] Orstavik K, Jorum E. Microneurographic findings of relevance to pain in patients with erythromelalgia and patients with diabetic neuropathy. *Neurosci Lett* 2010.
- [34] Wu G, Ringkamp M, Murinson BB, Pogatzki EM, Hartke TV, Weerahandi HM, et al. Degeneration of myelinated efferent fibers induces spontaneous activity in uninjured C-fiber afferents. *J Neurosci* 2002.
- [35] Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations. *Lancet Neurol* 2015.

- [36] *Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lantéri-Minet M. Les douleurs neuropathiques chroniques 2010.*
- [37] *Attal N, Hartemann A, Bouhassira D, Dumont I, Gin H, Jeanne S, et al. Prise en charge de la polyneuropathie diabétique douloureuse 2011.*
- [38] *Attal N. Douleurs neuropathiques : comment les reconnaître et les prendre en charge? Lettre de l'Irme 2008.*
- [39] *27. Wrzosek A, Obara I, Wordliczek J, Przewlocka B. Efficacy of tramadol in combination with doxepin or venlafaxine in inhibition of nociceptive process in the rat model of neuropathic pain: an isobolographic analysis. 2009.*
- [40] *Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of the American Medical Association, 2005.*
- [41] *Cooper TE, Chen J, Wiffen PJ, Derry S, Carr DB, Aldington D, Cole P, Moore RA 22 May 2017.*
- [42] *Attal N, Hartemann A, Bouhassira D, Dumont I, Gin H, Jeanne S, et al. Prise en charge de la polyneuropathie diabétique douloureuse. Médecine des maladies métaboliques, Référentiel de la Société francophone du diabète 2011.*
- [43] *25. Lévy-Chavagnat D. Le traitement pharmacologique des douleurs neuropathiques. Actualités pharmaceutiques, 2009.*
- [44] *Rigo FK, Trevisan G, Godoy MC, Rossato MF, Dalmolin GD, Silva MA, et al. Management of neuropathic chronic pain with methadone combined with ketamine: a randomized, double blind, active-controlled clinical trial. Pain Phys. 2017.*
- [45] *Ray WA, Chung CP, Murray KT, Cooper WO, Hall K, Stein CM. Out-of-hospital mortality among patients receiving methadone for noncancer pain. JAMA Intern Med. 2015.*
- [46] *Landau CJ, Carr WD, Razzetti AJ, Sessler NE, Munera C, Ripa SR. Buprenorphine transdermal delivery system in adults with persistent non-cancerrelated pain syndromes who require opioid therapy: 2007.*

- [47] Pergolizzi JV, Raffa RB, Marcum Z, Colucci S, Ripa SR. Safety of buprenorphine transdermal system in the management of pain in older adults. *Postgrad Med* 2017.
- [48] Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults Philip J WiffenSheena DerryRae Frances BellAndrew SC RiceThomas Rudolf TölleTudor PhillipsR Andrew Moore, 2017.
- [49] Derry S, Bell RF, Straube S, Wien PJ, Aldington D, Moore RA Pregabalin for neuropathic pain in adults (Review) 2019
- [50] Hussain AM, Afshan G. Use of anticonvulsant drugs for neuropathic painful conditions. *J Pak Med Assoc.* 2008.
- [51] Chadda VS, Mathur MS. Double blind study of the effects of diphenylhydantoin sodium on diabetic neuropathy. *J Assoc Physicians India.* 1978.
- [52] Wilton TD. Tegretol in the treatment of diabetic neuropathy. *S Afr Med J.* 1974.
- [53] Attal N, Hartemann A, Bouhassira D, Dumont I, Gin H, Jeanne S, et al. Prise en charge de la polyneuropathie diabétique douloureuse. *Médecine des maladies métaboliques, Référentiel de la Société francophone du diabète* 2011..
- [54] Lévy-Chavagnat D. *Le traitement pharmacologique des douleurs neuropathiques. Actualités pharmaceutiques, 2009.*
- [55] Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain.* 2005.
- [56] Hirschfeld RMA, Mallinckrodt C, Lee TC, Detke MJ. *Depress Anxiety.* 2005.
- [57] Mico J, Ardid D, Berrocoso E, Eschalier A. Antidepressants and pain. *Trends Pharmacol Sci.* 2006.
- [58] 20. Vranken JH. *Mechanism and Treatment of Neuropathic Pain. Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry, 2009.*
- [59] Dharmshaktu P, Tayal V, Kalra BS. Efficacy of Antidepressants as Analgesics : A review. *The Journal of Clinical Pharmacology, 2011.*
- [60] Lévy-Chavagnat D. *Le traitement pharmacologique des douleurs neuropathiques. Actualités pharmaceutiques, 2009.*

- [61] *Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations. Lancet Neurol 2015.*
- [62] *Obata H. Analgesic mechanisms of antidepressants for neuropathic pain. Int J Mol Sci 2017.*
- [63] *Minami K, Tamano R, Kasai E, Oyama H, Hasegawa M, Shinohara S, et al. Effects of duloxetine on pain and walking distance in neuropathic pain models via modulation of the spinal monoamine system. Eur J Pain 2018.*
- [64] *Gallagher HC, Gallagher RM, Butler M, Buggy DJ, Henman MC. Venlafaxine for neuropathic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015..*
- [65] *Kremer M, Salvat E, Muller A, Yalcin I, Barrot M. Antidepressants and gabapentinoids in neuropathic pain: Mechanistic insights. Neuroscience 2016.*
- [66] *Brummett CM, Clauw DJ. Flipping the paradigm from surgery-specific to patient-driven perioperative analgesic algorithms. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists. 2015.*
- [67] *Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: The role of cytokines in the pathophysiology of major depression. Biological Psychiatry. 2009.*
- [68] *Więdłocha M, Marcinowicz P, Krupa R, Janoska-Jaździk M, Janus M, Dębowska W, et al. Effect of antidepressant treatment on peripheral inflammation markers—A meta-analysis. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2018.*
- [69] *Galecki P, Mossakowska-Wójcik J, Talarowska M. The anti-inflammatory mechanism of antidepressants—SSRIs, SNRIs. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2018.*
- [70] *Janakiraman R, Hamilton L, Wan A. Unravelling the efficacy of antidepressants as analgesics. Australian Family Physician. 2016.*
- [71] *Ciraulo DA, Shader RI, Greenblatt DJ. Clinical pharmacology and therapeutics of antidepressants. In: Pharmacotherapy of Depression. New York City: Humana Press; 2011.*
- [72] *Jung AC, Staiger T, Sullivan M. The efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors for the management of chronic pain. Journal of General Internal Medicine. 1997.*

- [73] *Ciraulo DA, Shader RI, Greenblatt DJ. Clinical pharmacology and therapeutics of antidepressants. In: Pharmacotherapy of Depression. New York City: Humana Press; 2011..*
- [74] *Renoir T. Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant treatment discontinuation syndrome: A review of the clinical evidence and the possible mechanisms involved. Frontiers in Pharmacology. 2013.*
- [75] *Neuromodulation for chronic pain Author links open overlay panel 2021.*
- [76] *Rutgers M, van Romunde L, Osman P. A small randomized comparative trial of acupuncture versus transcutaneous electrical neurostimulation in postherpetic neuralgia. Pain Clin 1988.*
- [77] *Naderi Nabi B, Sedighinejad A, Haghghi M, Biazar G, Hashemi M, Haddadi S, et al. Comparison of transcutaneous electrical nerve stimulation and pulsed radiofrequency sympathectomy for treating painful diabetic neuropathy. Anesthesiol Pain Med 2015.*
- [78] *Xu G, Xu G, Feng Y, Tang WZ, Lv ZW. Transcutaneous electrical nerve stimulation in combination with cobalamin injection for postherpetic neuralgia: a single-center randomized controlled trial. Am J Phys Med Rehabil 2014.*
- [79] *Weintraub MI, Wolfe GI, Barohn RA, Cole SP, Parry GJ, Hayat G, et al. Static magnetic field therapy for symptomatic diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arch Phys Med Rehabil 2003.*
- [80] *Weintraub MI, Herrmann DN, Smith AG, Backonja MM, Cole SP. Pulsed electromagnetic fields to reduce diabetic neuropathic pain and stimulate neuronal repair: a randomized controlled trial. Arch Phys Med Rehabil 2009.*
- [81] *Wrobel MP, Szyborska-Kajaneck . Impact of low frequency pulsed magnetic fields on pain intensity Diabetes Metab 2008.*
- [82] *National Institute for Health and Care Excellence (UK). Percutaneous electrical nerve stimulation for refractory neuropathic pain. 2016.*
- [83] *Victoria Pain Specialists. Using PENS for pain? Oct 11, 2015.*
- [84] *Yokoyama M, Sun X, Oku S, et al Comparison of percutaneous electrical nerve stimulation with transcutaneous electrical nerve stimulation for long-term pain relief in patients with chronic low back pain. Anesthesia and Analgesia. 2004.*

- [85] Ghoname EA, White PF, Ahmed HE, Hamza MA, Craig WF, Noe CE. *Percutaneous electrical nerve stimulation: an alternative to TENS in the management of sciatica. Pain* 1999.
- [86] Hamza MA, White PF, Craig WF, Ghoname ES, Ahmed HE, Proctor TJ, et al. *Percutaneous electrical nerve stimulation: a novel analgesic therapy for diabetic neuropathic pain. Diabetes Care* 2000.
- [87] Deer T, Pope JI. *Prospective, multicenter, randomized, double -blinded, partial crossover study to assess the safety and efficacy of the novel neuromodulation system in the treatment of patients with chronic pain of peripheral nerve origin.*2000.
- [88] *World Drug Monitor, United Nations Office on Drugs and Crime, 2006.*
- [89] S. Balabanova; F. Parsche; W. Pirsig, *Naturwissenschaften* 1992.
- [90] F. Grotenhermen; E. Russo, Eds., *Cannabis and Cannabinoids: Pharmacology, Toxicology, and Therapeutic Potential; Haworth Press: Binghamton, NY, 2002..*
- [91] A. W. Zuardi, *Rev. Bras. Psiquiatr. History of cannabis as a medicine* 2006.
- [92] F. Grotenhermen; E. Russo, Eds., *Cannabis and Cannabinoids: Pharmacology, Toxicology, and Therapeutic Potential; Haworth Press: Binghamton, NY, 2002.*
- [93] W. Kadereit; W. Schultze-Motel; G. Wagenitz; H. E. Weber; G. Hegi, *Illustrierte Flora von Mitteleuropa; Paul Parey: Berlin/Hamburg, 1992.*
- [94] Pertwee R. *Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. Br J Pharmacol.* 2006.
- [95] Demuth D, Molleman A. *Cannabinoid signaling. Life Sci.*2007.
- [96] Gaoni Y, Mechoulam R. *Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. J Am Chem Soc.* 1964.
- [97] Ljubićsa G. *A comparative study on some chemical and biological characteristics of various samples of cannabis resin. Bull Narc.* 1962.
- [98] *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology; Ivan Urits Kyle, Gress Karina Charipova Kelly, Habib David Lee* 2020.
- [99] Millar SA, Stone NL, Bellman ZD, Yates AS, England TJ, O'Sullivan SE. *A systematic review of cannabidiol dosing in clinical populations. Br J Clin Pharmacol* 2019.

- [100] Arout CA, Haney M, Herrmann ES, Bedi G, Cooper ZD. A placebo-controlled investigation of the analgesic effects, abuse liability, safety and tolerability of a range of oral cannabidiol doses in healthy humans. *Br J Clin Pharmacol* 2021.
- [101] Bebee B, Taylor DM, Bourke E, et al. The CANBACK trial: A randomised, controlled clinical trial of oral cannabidiol for people presenting to the emergency department with acute low back pain. *Med J Aust* 2021.
- [102] Gulbransen G, Xu W, Arroll B. Cannabidiol prescription in clinical practice: An audit on the first 400 patients in New Zealand. *BJGP Open* 2020.
- [103] Kalaba M, Ware MA. Cannabinoid profiles in medical cannabis users: Effects of age, gender, symptoms, and duration of use. *Cannabis Cannabinoid Res* 2021.
- [104] Chesney E, Oliver D, Green A, et al. Adverse effects of cannabidiol: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology* 2020.
- [105] Millar SA, Stone NL, Bellman ZD, Yates AS, England TJ, O'Sullivan SE. A systematic review of cannabidiol dosing in clinical populations. *Br J Clin Pharmacol* 2019.
- [106] McGregor IS, Cairns EA, Abelev S, et al. Access to cannabidiol without a prescription: A cross-country comparison and analysis. *Int J Drug Policy* 2020.
- [107] FreshLeaf Analytics. Australian medicinal cannabis market: Patient, product and pricing analysis. Sydney, NSW: FreshLeaf, 2021.
- [108] Gulbransen G, Xu W, Arroll B. Cannabidiol prescription in clinical practice: An audit on the first 400 patients in New Zealand. *BJGP Open* 2020.
- [109] Arkell TR, McCartney D, McGregor IS. Medical cannabis and driving. *Aust J Gen Pract* 2021.
- [110] Anderson LL, Doohan PT, Oldfield L, et al. Citalopram and cannabidiol: In vitro and in vivo evidence of pharmacokinetic interactions relevant to the treatment of anxiety disorders in young people. *J Clin Psychopharmacol* 2021.
- [111] Potential adverse drug events and drug–drug interactions with medical and consumer cannabidiol (CBD) use J.D. Brown and A.G. Winterstein *J Clin Med*, 8 (7) (2019 Jul).
- [112] G.W. Biosciences Epidiolex. *Full Prescr Inf* (6/2018).

- [113] *Efficacy and safety of cannabidiol in epilepsy: a systematic review and meta-analysis* S. Lattanzi, et al. *Drugs*, 78 (17) (2018 Nov).
- [114] *A review of human studies assessing cannabidiol's (CBD) therapeutic actions and potential* C.M. White *J Clin Pharmacol*, 59 (7) 2019
- [115] *Oral cannabidiol does not produce a signal for abuse liability in frequent marijuana smokers* S. Babalonis, et al. *Drug Alcohol Depend [Internet]*, [cited 2018 Dec 16].
- [116] *Cannabidiol does not dampen responses to emotional stimuli in healthy adults* D.L. Arndt and H. de Wit *Cannabis Cannabinoid Res*, 2 (1) 2017.
- [117] *Department of essential medicines and health products, team of innovation A and U. Cannabidiol (CBD) critical review report World Health Organization Expert Comm Drug Depend (June 2018).*
- [118] *Industrial hemp in North America: production, politics, and potential* J.H. Cherney and E. Small *Agronomy*, 6 (4) (2016).
- [119] *de Vries M, van Rijckevorsel DCM, Vissers KCP, Wilder-Smith OHG, van Goor H., Pain and Nociception Neuroscience Research Group. Tetrahydrocannabinol Does Not Reduce Pain in Patients With Chronic Abdominal Pain in a Phase 2 Placebo-controlled Study. 2017.*
- [120] *Tzadok R, Ablin JN. Current and Emerging Pharmacotherapy for Fibromyalgia. Pain Res Manag. 2020.*
- [121] *Mead A. Legal and Regulatory Issues Governing Cannabis and Cannabis-Derived Products in the United States. Front Plant Sci. 2019.*
- [122] *Alexander A, Smith PF, Rosengren RJ. Cannabinoids in the treatment of cancer. Cancer Lett. 2009 Nov 18;285.*
- [123] *Wilson RI, Nicoll RA. Endocannabinoid signaling in the brain. Science. 2002.*
- [124] *Badowski ME. A review of oral cannabinoids and medical marijuana for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a focus on pharmacokinetic variability and pharmacodynamics. Cancer Chemother Pharmacol. 2017.*

- [125] Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, Danso MA, Dennis K, Dupuis LL, Dusetzina SB, Eng C, Feyer PC, Jordan K, Noonan K, Sparacio D, Somerfield MR, Lyman GH. *Antiemetics: 2017*.
- [126] *Tetrahydrocannabinol Does Not Reduce Pain in Patients With Chronic Abdominal Pain in a Phase 2 Placebo-controlled Study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017.*
- [127] Kleine-Bruedgeney M, Greif R, Brenneisen R, Urwyler N, Stueber F, Theiler LG. *Intravenous Delta-9-Tetrahydrocannabinol to Prevent Postoperative Nausea and Vomiting: A Randomized Controlled Trial. Anesth Analg. 2015.*
- [128] Richards JR. *Cannabinoid hyperemesis syndrome: A disorder of the HPA axis and sympathetic nervous system? Med Hypotheses. 2017.*
- [129] E. A. Formukong; A. T. Evans; F. J. Evans, *Analgesic and antiinflammatory activity of constituents of Cannabis sativa L 1988.*
- [130] S. H. Baek; D. S. Han; C. N. Yook; Y. C. Kim; J. S. Kwak, *Arch. Pharm. Res. Synthesis and antitumor activity of cannabigerol 1996.*
- [131] E. A. Formukong; A. T. Evans; F. J. Evans, *J. Pharm. Pharmacol. The medicinal uses of cannabis and its constituents 1989.*
- [132] W. M. Davis; N. S. Hatoum, *Gen. Pharmacol. Neurobehavioral actions of cannabichromene and interactions with delta 9-tetrahydrocannabinol.1983.*
- [133] R. E. Musty; R. A. Deyo, *In Cannabichromene (CBC) Extract Alters Behavioral Despair on the Mouse Tail Suspension Test of Depression. Proceedings of the International Cannabinoid Research Society, 2003.*
- [134] Y. L. Ma; S. E. Weston; B. J. Whalley; G. J. Stephens, *Br. J. Pharmacol The phytocannabinoid Delta(9)-tetrahydrocannabivarin modulates inhibitory neurotransmission in the cerebellum 2008.*
- [135] B. B. Lorenzetti; G. E. Souza; S. J. Sarti; D. Santos Filho; S. H. Ferreira, *Myrcene mimics the peripheral analgesic activity of lemongrass tea 1991.*
- [136] V. S. Rao; A. M. Menezes; G. S. Viana, *J. Pharm. Pharmacol. Effect of myrcene on nociception in mice 1990.*

- [137] M. L. Barrett; A. M. Scutt; F. J. Evans, *Experientia Cannflavin A and B, prenylated flavones from Cannabis sativa L.* 1986.
- [138] A. T. Evans; E. A. Formukong; F. J. Evans, *Biochem. Pharmacol. Activation of phospholipase A2 by cannabinoids: Lack of correlation with CNS effects* 1987
- [139] Maldonado R, Baños JE, Cabañero D. *The endocannabinoid system and neuropathic pain.* *Pain.* 2016.
- [140] Scotter EL, Abood ME, Glass M. *The endocannabinoid system as a target for the treatment of neurodegenerative disease.* 2010.
- [141] Wang J, Ueda N. *Biology of endocannabinoid synthesis system. Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2009.
- [142] *Cannabinoid pharmacology: the first 66 years Br J Pharmacol, 147 (2006).*
- [143] *An update of current cannabis-based pharmaceuticals in pain medicine Pain Ther, 8 (2019).*
- [144] *Cannabinoid receptors and pain Wiley Interdiscip Rev Membr Transp Signal, 2 (2013).*
- [145] *Role of the endocannabinoid system in regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis Prog Brain Res, 170 (2008).*
- [146] *A short guide to the nomenclature of seven- transmembrane spanning receptors for lipid mediators Life Sci, 77AD (2005).*
- [147] *Medical cannabis: a forward vision for the clinician Eur J Pain, 22 (2018).*
- [148] *The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: an overview Int J Obes, 30 (2006).*
- [149] *Cannabinoid pharmacology: the first 66 years Br J Pharmacol, 147 (2006).*
- [150] Agarwal N, Pacher P, Tegeder I, et al. *Cannabinoids mediate analgesia largely via peripheral type 1 cannabinoid receptors in nociceptors. Nat Neurosci* 2007.
- [151] Lever IJ, Rice AS. *Cannabinoids and pain. Handb Exp Pharmacol* 2007.
- [152] Jhaveri MD, Sagar DR, Elmes SJ, et al. *Cannabinoid CB2 receptor-mediated anti-nociception in models of acute and chronic pain. Mol Neurobiol* 2007.

- [153] *Antidepressants and gabapentinoids in neuropathic pain: mechanistic insights Neuroscience*, 338 (2016).
- [154] *Fibromyalgia and chronic pain syndromes: A white paper detailing current challenges in the field Clin J Pain*, 32 (2016).
- [155] *Cannabis and pain: a clinical review Cannabis Cannabinoid Res*, 2 (2017).
- [156] *Cannabinoids and pain: sites and mechanisms of action Adv Pharmacol*, 80 (2017).
- [157] *Targeting cannabinoid agonists for inflammatory and neuropathic pain Expert Opin Investig Drugs*, 16 (2007).
- [158] *Pre- and postsynaptic distribution of cannabinoid and mu opioid receptors in rat spinal cord Brain Res*, 822 (1999).
- [159] *Cannabinoid CB(1) receptor expression in rat spinal cord Mol Cell Neurosci*, 15 (2000).
- [160] *Behavioral effects of cannabinoids show differential sensitivity to cannabinoid receptor blockade and tolerance development Behav Pharmacol*, 15 (2004).
- [161] *Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish J Am Chem Soc*, 86 (1964).
- [162] *A comparative study on some chemical and biological characteristics of various samples of cannabis resin Bull Narc*, 3 (1962).
- [163] *Pharmacology of medical cannabis Adv Exp Med Biol*, 1162 (2019).
- [164] *Medical marijuana and chronic pain: a review of basic science and clinical evidence Curr Pain Headache Rep*, 19 (2015).
- [165] *Chronic pain and cannabinoids. Great expectations or a christmas carol Biochem Pharmacol*, 157 (2018).
- [166] *Cannabinoids in the management of difficult to treat pain Ther Clin Risk Manag*, 4 (2008).
- [167] *Efficacy of Inhaled Cannabis on Painful Diabetic Neuropathy Mark S. Wallace, MD, Thomas D. Marcotte 2015.*

- [168] Abrams DI, Jay CA, Shade SB, Vizoso H, Reda H, Press S, Kelly ME, Rowbotham MC and Petersen KL. *Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. Neurology* 2007.
- [169] Abrams DI, Vizoso HP, Shade SB, Jay C, Kelly ME and Benowitz NL. *Vaporization as a smokeless cannabis delivery system: a pilot study. Clinical pharmacology and therapeutics* 2007.
- [170] Wilsey B, Marcotte T, Tsodikov A, Millman J, Bentley H, Gouaux B and Fishman S. *A randomized, placebo-controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain. The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 9(6): 2009.
- [171] Ware MA, Wang T, Shapiro S, Robinson A, Ducruet T, Huynh T, Gamsa A, Bennett GJ and Collet JP. *Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. CMAJ : Canadian Medical Association journal* 2010.
- [172] Wilsey B, Marcotte T, Deutsch R, Gouaux B, Sakai S and Donaghe H. *Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain. The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 14(2): 136-148, 2013.
- [173] Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F, van den Brande G, Gonzales J, Gouaux B, Bentley H and Atkinson JH. *Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. Neuropsychopharmacology* :2009.
- [174] Abrams DI, Jay CA, Shade SB, Vizoso H, Reda H, Press S, Kelly ME, Rowbotham MC and Petersen KL. *Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial.*2007.
- [175] Wilsey B, Marcotte T, Tsodikov A, Millman J, Bentley H, Gouaux B and Fishman S. *A randomized, placebo-controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain.*2008.
- [176] Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F, van den Brande G, Gonzales J, Gouaux B, Bentley H and Atkinson JH. *Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial* 2009.
- [177] Wallace M, Schulteis G, Atkinson JH, Wolfson T, Lazzaretto D, Bentley H, Gouaux B and Abramson I. *Dose-dependent effects of smoked cannabis on capsaicin-induced pain and hyperalgesia in healthy volunteer* 2007.

- [178] Ware MA, Wang T, Shapiro S, Robinson A, Ducruet T, Huynh T, Gamsa A, Bennett GJ and Collet JP. *Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial*. 2010.
- [179] *Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial CMAJ*, 182 (2010).
- [180] *A randomized, placebo-controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain J Pain*, 15 (2016).
- [181] *A randomized, placebo-controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain J Pain*, (2008).
- [182] *Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations Lancet Neurol*, 14 (2016).
- [183] *Pregabalin for acute and chronic pain in adults Cochrane Database Syst Rev* 2009.
- [184] *Cannabinoids for treatment of MS symptoms: state of the evidence Curr Neurol Neurosci Rep*, 18 (2018).
- [185] *Pregabalin for acute and chronic pain in adults Cochrane Database Syst Rev* (2009).
- [186] *Daily practice managing resistant multiple sclerosis spasticity with delta-9-tetrahydrocannabinol: Cannabidiol oromucosal spray: a systematic review of observational studies J Cent Nerv Syst Dis*, 11 (2019).
- [187] *Perspectives on marijuana use and effectiveness Neurol Clin Pract*, 7 (2017).
- [188] *Cannabinoids for the Treatment of chronic non-cancer pain: an updated systematic review of randomized controlled trials J Neuroimmune Pharmacol*, 10 (2015).
- [189] *Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids in chronic pain associated with rheumatic diseases (fibromyalgia syndrome, back pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis): a systematic review of randomized controlled trials Schmerz*, 30 (2016).
- [190] *Medical cannabis use in Canadians with multiple sclerosis Author links open overlay panel Talia M Santarossa a b, Randy So a b, Dr Penelope Smyth 2022*.
- [191] *Efficacy, Tolerability, and safety of cannabinoid treatments in the rheumatic diseases: a systematic review of randomized controlled trials Arthritis Care Res (Hoboken)*, 68 (2016),.

- [192] *Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and meta-analysis J Pain Symptom Manage, 51 (2016).*
- [193] *Characterisation of the cannabinoid receptor system in synovial tissue and fluid in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis Arthritis Res Ther, 10 (2008).*
- [194] *Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology Pain, 93 (2001).*
- [195] *State of the evidence: cannabinoids and cancer pain-A systematic review J Am Assoc Nurse Pract, 29 (2017).*
- [196] *Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis Rheumatology, 45 (2006).*
- [197] *Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study of nabiximols oromucosal spray as an adjunctive therapy in advanced cancer patients with chronic uncontrolled pain J Pain Symptom Manage, 55 (2018).*
- [198] *Cannabis for symptom management in older adults Med Clin North Am, 104 (2020).*
- [200] *Cannabis for cancer pain and other uncomfortable symptoms Author links open overlay panel Antoine Boden 2022.*
- [201] *Chronic pain and cannabinoids. Great expectations or a christmas carol Biochem Pharmacol, 157 (2018).*
- [202] *Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain J Pain Symptom Manage, 39 (2010).*
- [203] *Nabilone for the treatment of medication overuse headache: Results of a preliminary double-blind, active-controlled, randomized trial J Headache Pain, 13 (2012).*
- [204] *National trends in pharmaceutical opioid related overdose deaths compared to other substance related overdose deaths: 1999-2009 Drug Alcohol Depend, 131 (2013).*
- [205] *Cannabis in cancer care Clin Pharmacol Ther, 97 (2015).*
- [206] *Perspectives on cannabis as a substitute for opioid analgesics 2019.*

- [207] *Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults* Martin Mücke I, Tudor Phillips, Lukas Radbruch, Frank Petzke, Winfried Häuser 2018.
- [208] J Stockings E, Campbell G, Hall WD, et al. *Cannabis and cannabinoids for the treatment of people with chronic non-cancer* 2018.
- [209] Hindocha C, Freeman TP, Ferris JA, et al.. *No smoke without tobacco: a global overview of cannabis and tobacco routes of administration and their association with intention to quit.* *Front Psychiatry.* 2016.
- [210] Van der Kooy F, Pomahacova B, Verpoorte R. *Cannabis smoke condensate II: influence of tobacco on tetrahydrocannabinol levels.* *Inhal Toxicol.* 2009.
- [211] Penetar DM, Kouri EM, Gross MM, et al.. *Transdermal nicotine alters some of marihuana's effects in male and female volunteers.* *Drug Alcohol Depend.* 2005.
- [212] Hindocha C, Freeman TP, Xia JX, et al.. *Acute memory and psychotomimetic effects of cannabis and tobacco both “joint” and individually: a placebo-controlled trial.* *Psychol Med.* 2017.
- [213] Schuster RM, Mermelstein RJ, Hedeker D. *Ecological momentary assessment of working memory under conditions of simultaneous marijuana and tobacco use.* *Addiction.* 2016.
- [214] Schauer GL, Berg CJ, Kegler MC, et al.. *Differences in tobacco product use among past month adult marijuana users and nonusers: findings from the 2003–2012 National Survey on Drug Use and Health.* *Nicotine Tob Res.* 2016.
- [215] Patton GC, Coffey C, Carlin JB, et al.. *Reverse gateways? Frequent cannabis use as a predictor of tobacco initiation and nicotine dependence.* *Addiction.* 2005.
- [216] van der Pol P, Liebrechts N, Brunt T, et al.. *Cross-sectional and prospective relation of cannabis potency, dosing and smoking behaviour with cannabis dependence: an ecological study.* *Addiction.* 2014.
- [217] Freeman TP, Morgan CJ, Hindocha C, et al.. *Just say “know”: how do cannabinoid concentrations influence users' estimates of cannabis potency and the amount they roll in joints?* *Addiction.* 2014.

- [218] *Anatomy of a Joint: Comparing Self-Reported and Actual Dose of Cannabis and Tobacco in a Joint, and How These Are Influenced by Controlled Acute Administration* 2017.
- [219] *Smoking Cigarettes as a Coping Strategy for Chronic Pain Is Associated With Greater Pain Intensity and Poorer Pain-Related Function* [Author links open overlay panel](#)Alexander L. Patterson \*, Susan Gritzner † ‡, Michael P. Resnick 2012.
- [220] *Cannabinoid-opioid interaction in chronic pain* *Clin Pharmacol Ther*, 90 (2011).
- [221] *Cannabis and pain: a clinical review* *Cannabis Cannabinoid Res*, 2 (2017).
- [222] *Medical cannabis laws and opioid analgesic overdose mortality in the United States, 1999-2010* *JAMA Intern Med*, 174 (2014).
- [223] *Cannabis for the management of pain: Assessment of Safety Study (COMPASS)* *J Pain*, 16 (2015).
- [224] *The effects of cannabis among adults with chronic pain and an overview of general harms: a systematic review* *Ann Intern Med*, 167 (2017).
- [225] *Medical cannabis for older patients* *Drugs Aging*, 36 (2019).
- [226] Zijlma, Anouk (31 July 2017). "Buying and Smoking Hashish (Kif) in Morocco". *TripSavvy*. Archived from the original on 2 May 2021. Retrieved 5 August 2018.
- [227] "Tourists roll up for Morocco's cannabis trail". *CTV News*. AFP. 4 December 2017. Retrieved 4 August 2018.
- [228] "Some Arab governments are rethinking harsh cannabis laws". *The Economist*. Apr 12, 2017. Archived from the original on 14 April 2017. Retrieved 15 April 2017..
- [229] "Maroc : les députés votent la légalisation thérapeutique du cannabis" (in French). May 26, 2021. Retrieved June 20, 2021.
- [230] Mr Martin Bouchard; Mr Tom Decorte; Dr Gary Potter (28 January 2013). *World Wide Weed: Global Trends in Cannabis Cultivation and its Control* 2013..
- [231] Fredrik Söderbaum; Ian Taylor; Nordiska Afrikainstitutet (2008). *Afro-regions: The Dynamics of Cross-border Micro-regionalism in Africa* 2008.

- [232] *Fredrik Söderbaum; Ian Taylor; Nordiska Afrikainstitutet (2008). Afro-regions: The Dynamics of Cross-border Micro-regionalism in Africa 2008*
- [233] *Stephen Roffe (27 March 2014). Beyond Hercules: An inside story of the Moroccan hash trade 2014.*
- [234] *"Morocco's cannabis agency launches website to grant licenses to plant hashish". HESPRESS English - Morocco News. 2023.*
- [235] *Nicolas Millet, Petite encyclopédie du cannabis, Bègles, Le castor astral, 2010.*
- [236] *"Morocco, no longer the World's Largest Producer of Cannabis- UN report". Morocco World News. Archived from the original on 4 March 2016. Retrieved 28 July 2015.*
- [237] *Giles Tremlett (27 May 2003). "Ketama Gold puts Morocco top of Europe's cannabis league". the Guardian. Archived from the original on 18 May 2015. Retrieved 28 July 2015.*
- [238] *"Morocco moves to legalise some cannabis cultivation". The Economist. 2021-07-10..*
- [239] *Hypnosis to manage musculoskeletal and neuropathic chronic pain: A systematic review and meta-analysis Author links open overlay panelPascaline Langlois a, Anaick Perrochon 2022.*
- [240] *The effectiveness of hypnosis for pain relief: A systematic review and meta-analysis of 85 controlled experimental trials Author links open overlay panelTrevor Thompson a, Devin B. Terhune b, Charlotte Oram 2019.*
- [241] *Acupuncture for the relief of chronic pain: Regulating negative emotions and reward/motivation circuits based on the theory of "spirit-regulation with acupuncture- January 2023-.*
- [242] *McCabe C. Mirror visual feedback therapy. A practical approach. J Hand Ther. 2011.*
- [243] *Wand BM, Tulloch VM, George PJ, Smith AJ, Goucke R, O'Connell NE, et al. Seeing it helps: movement-related back pain is reduced by visualization of the back during movement. Clin J Pain. 2012.*
- [244] *Boesch E, Bellan V, Moseley GL, Stanton TR. The effect of bodily illusions on clinical pain: a systematic review and meta-analysis. Pain. 2016.*

- [245] *Ruffolo AJ, Romano M, Ciapponi A, et al. Prostanoids for critical limb ischaemia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010;*
- [246] *Smith FB, Bradbury AW, Fowkes FG, et al. Intravenous naftidrofuryl for critical limb ischaemia. Cochrane Database Syst Rev 2000.*
- [247] *Intravenous pentoxifylline for the treatment of chronic critical limb ischaemia. The European Study Group 1995.*
- [248] *A meta-analysis of randomized placebo control trials in Fontaine stages III and IV peripheral occlusive arterial disease 1994.*
- [249] *A stable prostacyclin analogue (iloprost) in the treatment of ischemic ulcers of the lower limb a Scandinavian-Polish placebo-controlled, randomized multicenter study 1990.*
- [250] *Perspectives on Cannabis-Based Therapy of Multiple Sclerosis: A Mini-Review Miriam Mecha, Francisco J. Carrillo-Salinas, 2020.*
- [251] *An Open-Label Extension Study to Investigate the Long-Term Safety and Tolerability of THC/CBD Oromucosal Spray and Oromucosal THC Spray in Patients With Terminal Cancer-Related Pain Refractory to Strong Opioid Analgesics. J. Pain Symptom Manag. 2013.*

## *Serment d'Hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- Les médecins seront mes frères.*
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
  - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
  - ◀ وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
  - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
  - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
  - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
  - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
  - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
  - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
  - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



سنة : 2023

رقم الأطروحة: 230

## مكانة العلاج المسكن للألام في نقص التروية الحرجة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: 2023 / /

من طرفه

**السيدة أميمة طائع**

المزداة في 17 ماي 1997 بتطوان

**لنيل دبلوم**

**دكتور في الطب**

الكلمات الأساسية: نقص التروية الحرجة - المسكنات - القنب العلاجي - الإجراءات غير الدوائية المسكنة

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس اللجنة

السيد إبراهيم لكحل

أستاذ في جراحة الأوعية الدموية

مدير الأطروحة

السيد حسن توفيق شطاطا

أستاذ في جراحة الأوعية الدموية

عضو

السيد سمير خلوفي

أستاذ في جراحة الأوعية الدموية

عضو

السيد نبيل معتصم بالله

أستاذ في الطب الإشعاعي