

Analyse coût-bénéfice du cannabis thérapeutique contre la douleur chronique : cas du CAD ANTANANARIVO

Faniry LALAMANJATO^{1*}, Blanche Nirina RICHARD²

¹Université d'Antananarivo, Madagascar, lalafaniry@gmail.com

²Université d'Antananarivo, Madagascar, blancherichard@yahoo.fr

*Auteur correspondant

Résumé : Cette étude s'est intéressée à l'amélioration du traitement de la douleur chronique, une condition persistante et invalidante. Face à la prédominance des opioïdes dans les traitements actuels, les chercheurs ont proposé une approche innovante : combiner les opioïdes à du cannabis thérapeutique. L'étude, menée auprès de 38 patients dans la région d'Analamanga référés auprès du Centre Anti-Douleur Antananarivo entre 2020 et 2021, a comparé ces deux traitements. Une revue de littérature approfondie, couplée à une analyse de dossiers médicaux et à une enquête, a permis de mettre en évidence les avantages potentiels du cannabis thérapeutique. Nous avons utilisé deux méthodes : la quantitative qui comprend la recherche bibliographique, suivie d'un dépouillement de 573 dossiers et une enquête et la qualitative dans laquelle nous avons effectué l'évaluation économique. Plus pratiquement, il s'agit d'une analyse coût-bénéfice des deux scénarios de traitements renforcés par une analyse d'incertitude des résultats : la simulation de Monte-Carlo. Les résultats de notre enquête, de notre analyse coût-bénéfice et de notre simulation de Monte-Carlo convergent vers une triple confirmation de nos hypothèses. Non seulement le cannabis thérapeutique apparaît comme un complément prometteur aux opioïdes dans la gestion de la douleur chronique, mais il semble également offrir un meilleur rapport coût-bénéfice sur le long terme. Ces résultats soulignent l'importance de réévaluer les politiques actuelles en matière de cannabis médical à Madagascar.

Mots-clefs : ACB ; CBD ; Cannabis ; Douleur ; Opioïde.

Abstract: This study focused on improving the treatment of chronic pain, a persistent and disabling condition. Faced with the predominance of opioids in current treatments, the researchers proposed an innovative approach: combining opioids with therapeutic cannabis. The study, involving 38 patients in the Analamanga region referred to the Antananarivo Pain Center between 2020 and 2021, compared these two treatments. An in-depth literature review, coupled with an analysis of medical records and a survey, highlighted the potential benefits of therapeutic cannabis. We used two methods: quantitative, involving a literature search followed by a review of 573 files and a survey and the qualitative one, in which we carried out an economic evaluation. In practical terms, this involves a cost-benefit analysis of the two treatment scenarios, reinforced by an analysis of the uncertainty of the results: the Monte Carlo simulation. The results of our survey, our cost-benefit analysis and our Monte Carlo simulation converge towards a triple confirmation of our hypotheses. Not only does therapeutic cannabis appear to be a promising complement to opioids in the management of chronic pain, it also seems to offer a better cost-benefit ratio over the long term. These results underline the importance of reassessing current medical cannabis policies in Madagascar.

Keywords: CBA; CBD; Cannabis; Pain; Opioid.

Classification JEL: I110, I140, I310, O15, O310.

1. Introduction

La douleur se définit comme étant une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à des lésions tissulaires réelles ou potentielles ou décrites en termes de lésions (Macrae, 1999). Une douleur est classée **chronique** quand elle dépasse le temps de cicatrisation habituelle de la lésion responsable de celle-ci. La cicatrisation dure habituellement 3 à 6 mois. La douleur chronique est décrite comme une douleur qui dure pendant une période déterminée, à peu près entre trois ou six mois (Macrae, 1999). Contrairement à la douleur aiguë qui est un système de conservation de l'organisme, une douleur chronique est destructrice.

La Haute autorité de santé (HAS, 2008) confirme qu'il n'existe pas d'homogénéité dans l'évaluation de la douleur chronique, c'est ainsi qu'une enquête menée par la TNS Sofres (Taylor Nelson Sofres) en 2003, rendue publique lors de la deuxième journée de prévention contre la douleur, en octobre 2007, a révélé que douze millions de Français souffrent de douleur chronique. Et une étude de grande envergure, faite par des chercheurs norvégiens, sur la douleur chronique dans quinze pays d'Europe et en Israël, a révélé que la douleur chronique toucherait 15 % de Français de 18 ans et plus, soit entre sept et huit millions d'entre eux (Breivik et al, 2006). Par contre, en Afrique subsaharienne, la fréquence de la douleur chronique est peu connue.

Sachant que la douleur chronique est l'une des principales causes de l'invalidité mondiale, et pourtant, la plupart des enquêtes sur le sujet démontre la non-efficacité de la pharmacothérapie existante. Selon Geurts JW et al en 2006, environ 79 % des patients souffrant de douleur chronique sont insatisfaits de la prise en charge de la douleur. On peut dire qu'actuellement, les opioïdes sont l'un des traitements principaux face à la douleur dans la plupart des cas. Et pourtant, leurs effets indésirables demeurent un sujet préoccupant que l'on ne peut nier. La plupart du temps, ces patients risquent une forte dépendance à leur médicaments opioïdes à une vitesse très préoccupante, ce qui engendre ensuite une grande tolérance et donc par la suite une dépendance physique associée de plusieurs autres effets indésirables comme la constipation, la somnolence ou même l'overdose (Pergolizzi J et al, 2008).

Le cannabis, une source de cannabinoïdes, est utilisée depuis des millénaires à diverses fins telles que la gestion de la douleur et le soulagement du stress. Plus récemment, la délimitation du système endocannabinoïde humain et des récepteurs CB a ouvert la voie à des applications plus larges (Smith SH et al, 2009). Deux molécules ont suscité un grand intérêt dans le cannabis : le cannabidiol (CBD) et le tétrahydrocannabinol (THC). Des preuves récentes indiquent l'efficacité et l'innocuité des cannabinoïdes dans la gestion de la douleur. Whiting et al, en 2021 ont analysé 28 essais cliniques évaluant les cannabinoïdes pour la gestion de la douleur neuropathique et a conclu qu'il existe des preuves de qualité modérée que les cannabinoïdes peuvent réduire considérablement la douleur. La littérature émergente soutient les preuves d'un rôle du CBD dans le soulagement de la douleur et la réduction des opioïdes mais, à ce jour, aucune étude n'a évalué l'impact du CBD de chanvre disponible sur le soulagement de la douleur chronique et l'utilisation d'opioïdes dans une cohorte sauf une étude récente d'Alex Capano et al en 2020 qui consiste à étudier l'impact de la consommation du CBD sur la consommation d'opioïdes dans la douleur chronique, les handicapés, les symptômes physiques et psychosociaux le sommeil et la motivation à diminuer la dose d'opioïdes. Selon cet essai clinique, environ la moitié de la population considérée a réduit ou éliminé les opioïdes au cours des 8 semaines, et presque tous les utilisateurs de CBD ont rapporté des améliorations de la qualité de vie.

En Afrique comme à Madagascar, il y a peu de littérature qui parle du poids de la dépense du traitement de la douleur chronique. Mais en nous référant aux chiffres mondiaux, nous ne pouvons nier la lourdeur de ce traitement en termes financiers. La douleur chronique est l'une des principales causes d'invalidité dans le monde, avec une prévalence de 15 à 30 % dans la population adulte générale (Bareivik H, et al 2006) et des coûts annuels aux Etats-Unis dépassant 500 milliards de

dollars selon Institute of Medicine (US) Committee on Advancing Pain Research, Care, and Education en 2011.

L'ampleur du problème de la douleur chronique impose un lourd fardeau économique aux patients, aux services de santé et à la société, et bien que les différences dans les méthodes et les perspectives de recherche rendent les comparaisons internationales difficiles, la douleur peut épuiser considérablement les ressources limitées des soins de santé pour tous les pays. L'impact économique de la douleur est plus important que la plupart des autres problèmes de santé en raison de son impact sur l'absentéisme, la diminution de la productivité et le risque accru de quitter le lieu de travail.

En Suède en 2006, selon le Conseil suédois sur l'évaluation des technologies dans le domaine des soins de santé dans les méthodes de traitement de la douleur chronique, la perte de production liée à l'absentéisme dû à la douleur chronique est estimée à 91 % des coûts socio-économiques de 87,5 milliards de SEK associés à la perte de production en 2003.

Tout au long de cette recherche, nous allons répondre à la question : ***comment peut-on réduire le coût de traitement des douleurs chroniques ?*** Ce travail aura donc pour objectif de promouvoir l'utilisation du cannabis thérapeutique dans la prise en charge de la douleur chronique en milieu hospitalier.

Afin d'aller plus loin dans nos recherches, des questions se forment : pourquoi n'a-t-on jamais envisagé le Cannabis Thérapeutique combiné aux opioïdes comme traitement de la douleur chronique à Madagascar ? Et pourquoi la plupart des patients souffrants de douleur chronique finissent par arrêter leur traitement au fil du temps ?

Dans notre recherche, nos hypothèses sont les suivantes :

- Hypothèse 1 : en cas de douleur chronique, le cannabis thérapeutique est un excellent allié des opioïdes mais pour cause de prohibition ce traitement n'a jamais été entamé sur le territoire malgache.
- Hypothèse 2 : le traitement à base de cannabis est plus onéreux mais plus bénéfique que le traitement classique.

2. Matériel

2.1. Population cible

Cadragé de la recherche : Cette étude s'inscrit dans le cadre d'un partenariat entre Douleurs Sans Frontières (DSF) et le Centre Hospitalier Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona (CHUJRA) à Madagascar. DSF, ONG spécialisée dans la gestion de la douleur et des soins palliatifs, a mis en place un Centre Anti-Douleur (CAD) au sein du CHUJRA. Ce CAD propose une prise en charge complète des patients souffrant de douleurs chroniques, incluant des consultations médicales, des thérapies non médicamenteuses (hypnose, TENS), un accompagnement psychologique et social.

Population cible : L'étude porte sur tous les patients référés au CAD, quel que soit leur mode de prise en charge (hospitalisation ou consultation externe). Ces patients présentent tous des douleurs d'une durée supérieure à trois mois.

Zone géographique : L'étude se concentre sur la région d'Analamanga, où est situé le CHUJRA. Ce choix est justifié par les contraintes financières et l'expertise de DSF dans cet établissement.

2.2. Procédure de traitement

Dans notre recherche, nous avons comparé deux types de traitement dans la prise en charge de la douleur chronique :

- **Option I** : le traitement classique à base d'opioïde

- **Option II** : le traitement qu'on souhaite promouvoir, qui est un traitement combiné d'opioïde et de CBD dans la prise en charge de la douleur

2.2.1. Le traitement classique à base d'analgésique opioïde (OPTION I)

Les opioïdes constituent le traitement de choix des douleurs intenses relevant d'une stimulation nociceptive excessive, surtout s'il s'agit de douleurs aiguës, post-opératoires par exemple. En revanche, dès qu'il s'agit de douleurs chroniques nécessitant un traitement à l'opioïde à long terme, le problème de la tolérance, définie par la perte progressive de l'efficacité antalgique de l'opioïde, ce qui conduit à augmenter la posologie, se pose.

- **Les opioïdes**

Le terme « opioïdes » englobe les composés extraits de la graine de pavot ainsi que les composés semi-synthétiques et synthétiques aux propriétés analogues susceptibles d'interagir avec les récepteurs opioïdes du cerveau selon l'OMS. Les opioïdes sont des médicaments couramment utilisés pour traiter la douleur, parmi lesquels figurent la morphine, le fentanyl et le tramadol. Ce sont des analgésiques et il en existe plusieurs types selon le type de douleur que nous ressentons. Ils peuvent être naturels ou synthétiques.

En effet, selon l'OMS toujours, le traitement de la douleur commence avec les antalgiques non opiacés ou antalgiques de palier I. Si la douleur n'est pas suffisamment contrôlée, on augmentera avec les antalgiques d'effets plus puissants. Les antalgiques de palier II ou antalgiques d'opioïdes faibles sont utilisés en seconde intention pour la douleur de moyenne intensité. Si la douleur persiste encore, les antalgiques d'opioïdes forts ou antalgique de palier III sont employés pour les douleurs rebelles ou les douleurs de forte intensité. Mais il est possible que le médecin détecte l'intensité de la douleur grâce à des tests ou des questionnaires, ainsi il peut dépasser les étapes expliquées précédemment.

Mais il existe de récentes réflexions sur cette recommandation à trois niveaux de l'OMS puisque en 2004 et 2007, les opioïdes faibles sont les médicaments qui ont connu la plus forte augmentation. Ainsi l'Association des Experts revisite l'ancienne stratégie de l'OMS et son comportement de prescription en demandant aux cliniciens de préférer les opioïdes forts à faible dose aux opioïdes faibles normaux ou à forte dose.

- **Pharmacologie des opioïdes**

Les analgésiques opioïdes agissent en interagissant avec trois principaux types de récepteurs : mu, kappa et delta. Ces récepteurs sont stimulés par des substances endogènes (endorphines, enképhalines, dynorphines) et sont impliqués dans divers effets, notamment l'analgésie, la sédation, la dépression respiratoire et la dépendance.

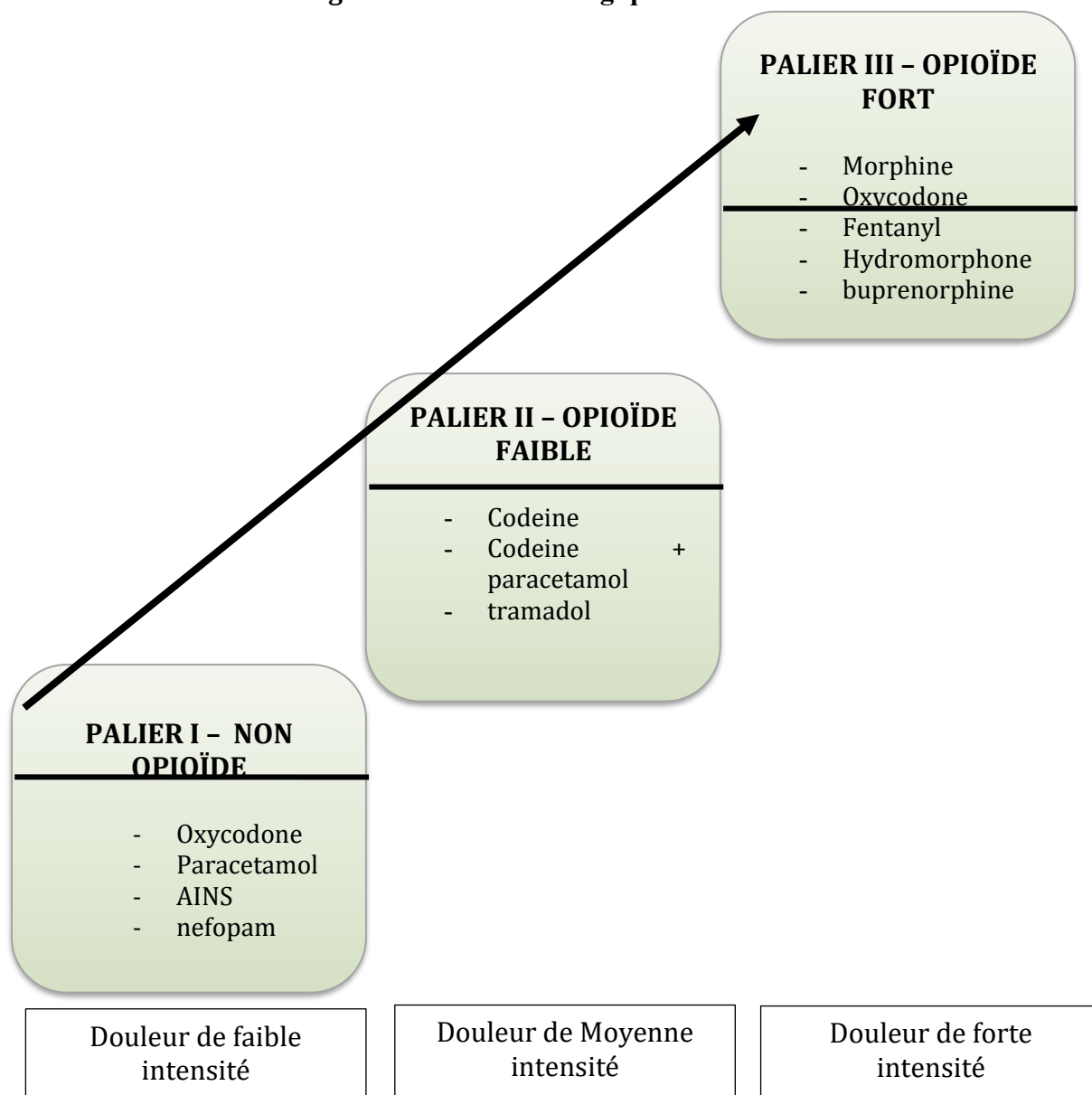
- **Récepteur mu (μ)** : Principal médiateur de l'analgésie, de l'euphorie et de la dépendance. Il est aussi associé à des effets indésirables comme la dépression respiratoire.

- **Récepteur kappa (κ)** : Impliqué dans la sédation, la dysphorie et la dépression respiratoire.

- **Récepteur delta (δ)** : Moins étudié, mais associé à des troubles psychiatriques et à des effets désagréables.

Lorsque les opioïdes se lient à leurs récepteurs, ils enclenchent une cascade de réactions à l'intérieur de la cellule, plus précisément, à commencer par une **activation des protéines**. La liaison de l'opioïde au récepteur stimule la production de protéines appelées protéines G. Ces dernières se déplacent dans la cellule (soit une enzyme, soit un canal ionique) et interagissent avec d'autres molécules. Vient ensuite **l'Inhibition de l'AMPc** : Les cellules cibles des protéines G vont inhiber l'AMPc qui agit comme une deuxième substance messagère intracellulaire en activant les protéines kinases (effets à court terme) et les protéines transcriptionnelles des gènes et/ou des transcriptions de gènes (effets à long terme).

Figure 1 : Palier d'antalgique de l'OMS



2.2.2. Le traitement à base de combinaison de cannabis thérapeutique et d'opioïde (OPTION II)

Le cannabis a été utilisé pendant des siècles pour soulager la douleur et d'autres symptômes. Cependant, sa prohibition au XXe siècle a entravé la recherche médicale sur ses propriétés thérapeutiques. Dans les années 1960, Mechoulam R découvre la structure chimique du Δ -9 tétrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol le THC et le CBD fussent isolés. Puis, dans les années 80, le Ligands endogène, les endocannabinoïdes ainsi que la complexité du système endocannabinoïdes furent découverts.

Le THC et le CBD présentent des propriétés intéressantes, à savoir, pour le **THC** : Analgésique, soulage les symptômes de certaines maladies (sclérose en plaques, glaucome). Et pour le **CBD** : Anti-inflammatoire, antispasmodique, antipsychotique, neuroprotecteur.

- **Système endocannabinoïde** : Ce système, composé de récepteurs et d'endocannabinoïdes, est impliqué dans de nombreuses fonctions physiologiques : douleur, appétit, humeur, mémoire.

- **Applications thérapeutiques potentielles** : Les cannabinoïdes pourraient être utilisés pour traiter diverses maladies : douleur chronique, maladies neurodégénératives, inflammation, troubles du sommeil, etc.

Le système endocannabinoïde, constitué de récepteurs CB1 et CB2 et de molécules endogènes (les endocannabinoïdes), joue un rôle crucial dans de nombreuses fonctions de l'organisme et est impliqué dans de nombreuses fonctions physiologiques : douleur, appétit, humeur, mémoire. Les **Récepteurs CB1**, principalement situés dans le système nerveux central, sont impliqués dans la régulation de la douleur, de l'humeur, de l'appétit, de la mémoire et d'autres fonctions. **Les récepteurs CB2** et leurs ligands ont tendance à réguler la libération des cytokines par les cellules immunitaires, réduisant les phénomènes inflammatoires et certaines sensations douloureuses. Plus important encore, le système cannabinoïde endogène interfère avec le système endocrinien, qui comprend de nombreux autres neurotransmetteurs, neuromodulateurs et neurocorticoïdes. Par conséquent, il a la capacité d'agir sur diverses maladies telles que le cancer et le syndrome métabolique.

2.3. Cadrage théorique et modèles de références

2.3.1. Cadrage théorique

Le modèle économique traditionnel considère le consommateur comme un individu rationnel. Cela signifie qu'il prend ses décisions d'achat en cherchant à maximiser sa satisfaction (son utilité), tout en tenant compte de ses contraintes budgétaires. Cette rationalité peut être contrainte par des contextes externes de la décision comme l'asymétrie d'information et l'incertitude de l'avenir. L'information peut être imparfaite, incomplète ou asymétrique. L'individu doit alors intégrer à son calcul des coûts de recherche d'information et les stratégies des autres acteurs détenteurs de l'information qu'il n'a pas. Lorsque l'avenir est risqué, l'individu ne sait pas quels seront les événements qui se réaliseront mais il connaît la liste de ces événements : il doit alors attribuer des probabilités (objectives ou subjectives) à l'occurrence de chacun des événements possibles afin d'optimiser son objectif.

En termes de soin, la demande de soins est exprimée par chaque individu malade en direction des professionnels de santé. Ici le consommateur ignore l'état de santé dans lequel ils se trouve et ne connaît pas non plus les effets possibles du traitement qu'il prend. La consommation peut être influencée par plusieurs facteurs : soit par le prix, soit par le revenu, soit par le professionnel de la santé. Dans un premier temps, si le prix unitaire est faible, le consommateur aura tendance à acheter davantage, s'il est plus grand que prévu, le consommateur va limiter la quantité achetée. La fonction de demande est une fonction décroissante du prix (sous contrainte budgétaire), c'est l'élasticité de la demande par le prix. En deuxième temps, une augmentation du revenu peut accroître la demande de soins et, par conséquent, la consommation - la demande de soins est élastique par rapport au revenu. Et pour finir, le professionnel de santé peut augmenter la demande de soin. Les modèles micro-économiques qui considèrent les patients comme des consommateurs rationnels ne sont pas suffisants pour expliquer la consommation de soins de santé. En effet, le médecin joue un rôle clé en transformant les besoins ressentis par le patient en demandes de soins spécifiques. Il influence ainsi fortement le type et la quantité de soins consommés.

2.3.2. Les modèles de références théoriques

- **Modèle de Grossman**

Le modèle de Grossman (1972) est une approche en référence au capital. Il est basé sur le concept de capital de santé et l'investissement en santé. Selon cette approche, à la naissance, les individus héritent d'un stock de capital en santé qui se déprécie avec l'âge mais peut s'apprécier par le biais des investissements, dont les inputs sont le temps propre des ménages et les biens marchands tels que les soins médicaux. A cet effet, les consommateurs demandent la santé parce que, en premier

lieu, la santé est considérée comme un produit de consommation qui augmente le degré de satisfaction et l'utilité, tandis que les jours de la maladie sont des sources de désutilité. En deuxième lieu, la variation positive de stock de capital de santé réduit le temps perdu pour les activités marchandes et non marchandes. Donc la santé fait l'objet d'un produit d'investissement dont le rendement est la valeur monétaire de la réduction en temps perdu.

- ***Modèle de la demande induite d'Evans***

Ce modèle de la demande induite est formulé pour la première fois par Evans en 1974. C'est le fait que le médecin dispose d'un pouvoir discrétionnaire sur la demande de soins qui lui permet de tempérer la perte de revenu liée à l'augmentation de la densité médicale. Plus clairement, la demande induite correspond à la mesure dans laquelle un médecin peut recommander et imposer une prestation de service médical différente de celle que le patient choisirait s'il détenait la même information que lui.

3. Méthodes

3.1. Méthodes qualitatives

Notre démarche s'est articulée autour de trois étapes principales :

- ***La recherche documentaire :*** Nous avons mené une vaste revue de la littérature scientifique à partir de septembre 2021, en consultant des bases de données spécialisées (Science Direct, PubMed, Cairn.info, ...) ainsi que des ouvrages et articles physiques. Cette étape nous a permis d'acquérir une solide compréhension des concepts clés liés à la douleur chronique, au cannabis thérapeutique et aux coûts de traitement.
- ***Le dépouillement de dossiers et l'échantillonnage :*** Nous nous sommes concentrés sur les données du Centre Anti-Douleur du CHU Joseph Ravoahangy Andrianavalona Anosy, pendant le mois d'octobre 2021 en sélectionnant un échantillon de patients répondant à des critères précis. Ces critères nous ont permis de constituer un groupe homogène de patients souffrant de douleur chronique et de collecter des informations pertinentes sur leur parcours de soins et leurs coûts de traitement.
- ***La collecte de données complémentaires :*** Pour compléter les informations recueillies dans les dossiers médicaux, nous avons réalisé des enquêtes téléphoniques auprès des patients sélectionnés. Ces enquêtes nous ont permis de collecter des données socio-économiques et d'évaluer la disposition des patients à payer pour un traitement à base de CBD.

Pour constituer notre échantillon, nous avons opté pour une méthode d'échantillonnage non probabiliste, en raison de la nature spécifique de notre étude menée au sein d'un établissement de santé public. Cette méthode, également appelée méthode par choix raisonné, nous a permis de sélectionner les individus les plus pertinents pour notre recherche.

Les critères d'inclusion et d'exclusion rigoureux que nous avons définis ont guidé notre choix parmi les 573 cas de douleur chronique recensés entre 2020 et 2021 au Centre Anti-Douleur. Au final, 38 patients ont été retenus pour notre étude.

La taille de notre échantillon a été déterminée en fonction de ces critères et de la disponibilité des données. Bien que relativement restreinte, elle nous a permis d'obtenir des résultats significatifs pour notre étude spécifique.

Pour collecter des données complémentaires, nous avons élaboré un questionnaire portant sur la situation socio-économique des patients, leurs expériences avec le traitement de la douleur et leur perception du cannabis thérapeutique. Ce questionnaire a été testé sur le terrain avant d'être administré à l'ensemble de l'échantillon.

La collecte des données s'est effectuée en deux étapes :

- Dépouillement des dossiers médicaux : Nous avons analysé les dossiers des patients sélectionnés pour recueillir des informations sur leur état de santé, leur traitement et leurs coûts de soins.
- Enquêtes téléphoniques : Nous avons mené des entretiens téléphoniques avec les patients pour obtenir des informations plus détaillées sur leur situation personnelle et leur opinion sur le cannabis thérapeutique.

Pour évaluer l'intérêt économique de l'introduction du cannabis thérapeutique dans le traitement de la douleur chronique, nous avons choisi de réaliser une analyse coût-bénéfice. Cette méthode nous permet de comparer les coûts et les bénéfices des deux options de traitement : le traitement classique à base d'opioïdes et le nouveau traitement proposé, combinant opioïdes et CBD.

3.2. Méthodes quantitatives

3.2.1. Évaluation économique

L'objectif de cette analyse est double :

- Identifier et quantifier tous les coûts associés à chaque traitement : Ces coûts peuvent être directs (médicaments, consultations) ou indirects (perte de productivité, coûts liés à la maladie).
- Évaluer les bénéfices de chaque traitement : Ces bénéfices peuvent être tangibles (réduction de la douleur, amélioration de la qualité de vie) ou intangibles (réduction de l'anxiété, amélioration du bien-être).

En adoptant le point de vue du consommateur, nous avons cherché à déterminer quelle option de traitement offre le meilleur rapport coût-bénéfice. Pour ce faire, nous avons comparé :

- Les coûts directs et indirects de chaque traitement.
- Les bénéfices en termes de santé et de qualité de vie.
- La disposition à payer des patients pour chaque option.
- Les gains de productivité éventuels liés à une amélioration de l'état de santé.

Nous avons comparé deux options de traitement pour la douleur chronique :

- **Option I** : Traitement classique à base d'opioïdes
 - Le patient suit un protocole standard, incluant des consultations régulières et un traitement à base d'opioïdes.
 - En raison de la persistance de la douleur, le patient arrête généralement ses activités professionnelles et nécessite souvent un accompagnement pour ses déplacements.
- **Option II** : Traitement combiné opioïdes et CBD
 - Le protocole initial est similaire à l'option I, mais le traitement inclut également des gélules de CBD.
 - Selon les résultats d'un essai clinique d'Alex Capano et al, 2020, l'ajout de CBD permet une réduction significative de la douleur et une diminution progressive de la dose d'opioïdes. Il s'agit de 60 gélules molles d'huile de CBD pendant 8 semaines. Il est à noter que chaque gélule molle est riche en CBD dérivés du chanvre (15 mg) et contient 15,7 mg de CBD, 0,5 mg de THC, 0,3 mg de canna- bidivarine (CBDV), 0,9 mg d'acide cannabidiolique (CBDA), 0,8 mg de can-nabichrome (CBC), et >1% de mélange de terpènes botaniques.
 - Les patients conservent généralement leur activité professionnelle et nécessitent moins d'accompagnements.

Pour chaque option, nous avons identifié les coûts suivants :

- Coûts directs : Coût des médicaments, frais de déplacement pour les consultations pour les 8 semaines de traitement.
- Coûts indirects : Coût de l'accompagnement pour les patients ayant des difficultés à se déplacer pour les 8 semaines de traitement.

Les bénéfices attendus de chaque option sont les suivants :

- Amélioration de la qualité de vie : Réduction de la douleur, amélioration du bien-être général évaluée par la disposition à payer du patient pour bénéficier de ce programme
- Réduction des coûts de soins : Diminution des complications liées à la douleur chronique.
- Le gain de production qui est représenté par le maintien ou la reprise de l'activité professionnelle.

3.2.2. La simulation de Monte-Carlo

Pour évaluer la robustesse de nos résultats d'analyse coût-bénéfice, nous avons réalisé une simulation de Monte Carlo. Cette méthode statistique permet de prendre en compte l'incertitude liée aux différents paramètres de notre étude (coûts, bénéfices, etc.).

Dans cette recherche, elle consiste à varier les différents paramètres incertains (tels que les frais de déplacement, les frais de médicament, les frais d'accompagnement de leurs entourages, la disposition à payer ainsi que le revenu). Et afin de bien valider notre recherche, nous avons effectué 1 000 scénarios sur Excel.

4. Résultats

4.1. Caractéristiques générales de la population cible

A travers ces 38 individus, qui ont recouru au service du CAD, et suivant les critères d'inclusion et d'exclusion de la population cible, notre population est composée d'autant d'hommes que de femmes. Ces patients ont en moyenne 54 ans et demi, avec un âge minimum de 25 ans et un âge maximum de 77 ans. 71,04 % de notre population cible sont des membres actifs de leur ménage puisqu'ils disposent d'une activité génératrice de revenu, ce sont ceux qui ont moins de 60 ans. Et les 28,96 % restant perçoivent une allocation de retraite. 39,47 % des cas de douleur chronique ont été recensés chez les individus actifs de 51 à 60 ans. En ce qui concerne le sexe de notre échantillon que nous avons choisi, il y a autant de femmes (50 %) que d'hommes (50 %).

Pour les 8 semaines, en termes de salaire, plus de 15,79 % de la population perçoit un salaire de moins de 400 000 ar, et 73,68 % perçoivent un salaire entre 400 000 ar à 2 000 000 ar et les 10,53 % restant perçoivent un salaire entre 2 000 000 ar et 4 000 000 ar. Dans cette enquête, le salaire bimensuel total de la population est de 34 050 000 ar avec une moyenne de 896 053,63 ar. Le salaire minimum est de 60 000 ar et le maximum est de 4 000 000 ar.

4.2. Diagnostic et traitement de douleur chronique

Sur les 38 individus que nous avons choisis, après avoir consulté auprès de l'équipe médicale de la CAD, des diagnostics ont été faits. Nous avons constaté 8 types de symptômes qui génèrent la douleur chronique: douleur chronique unilatérale droite de l'épaule, plaie diabétique du pied, lombosciatique, lombosciatique invalidante, tuméfaction occipitale, lombalgie chronique, douleur musculosquelettique et ischémie du membre inférieur.

Concernant la prescription, les opioïdes prescrits sont : Morphine (Fentanyl 500 ug et Skénan LP 100, 30, 60mg) Tramadol (injectable :100MG/2ML SOL INJ (IV/IM/SC), comprimé : 50 mg effervescent, ZAMADOL P - Parac+Tramad 325mg/37.5mg CPR PELL ZAMUDOL LP 100 mg gelu et ZAMUDOL LP 50mg gelu). Le Tramadol est l'antalgique le plus utilisé avec plus de 68,42 % des prescription.

4.3. Analyse coût - bénéfice

4.3.1. L'option I ou traitement classique

Dans l'évaluation des coûts, les dépenses pour les 8 semaines (bimensuelles) de traitement ont été donc considérées, nous avons un coût total de 654 315,79 Ar et ce coût est ventilé de la manière suivante : 610 631,58 Ar de coûts de médicaments, 32 105,26 Ar de frais de déplacement ainsi que de 11 578,95 Ar de frais d'accompagnement.

Tableau 1 : Répartition des coûts pour le traitement classique

	LIBELLE	MONTANT (Ar)
COUTS DIRECTS	COUTS DE MEDICAMENT	610 631,58
	FRAIS DE DEPLACEMENT	32 105,26
COUTS INDIRECTS	COUTS D'ACCOMPAGNEMENT	11 578,95
	TOTAL	654 315,79

Source : Auteures.

Dans ce choix les malades ne sont toujours pas soulagés (critère de sélection de la population) et ont même arrêté de travailler, donc ne gagnent rien en termes d'amélioration de santé. Il n'y a également pas de coûts de soin évités, au contraire, ils vont devoir avoir recours à un autre traitement, en plus, ils doivent augmenter la dose de leur opioïde. Et, en fin de compte, n'étant toujours pas soulagés, ces individus ne peuvent toujours pas reprendre leur travail. Le seul gain dans cette option est le coût des gélules de CBD que les patients n'ont pas pris tout au long de leur traitement.

Sachant que le cours moyen de l'euro pendant l'année 2021 est de 4 509,16 Ar, nous avons trouvé un équivalent du produit sur le marché européen et nous estimons alors le prix d'une boîte de 60 gélules molles de CBD à 135 292,8 Ar. Ainsi, le prix des deux boîtes de 60 gélules molles de CBD est de 270 585,6 Ar.

Tableau 2 : Les résultats du traitement classique

RESULTATS	EXPLICATION	NOMENCLATURE	MONTANT (Ar)
BENEFICE INTANGIBLE	AMELIORATION DE LA SANTE	AUCUN SOULAGEMENT	-
COUTS DE SOIN EVITE	TRAITEMENT AU CBD	COUT DES GELLULES DE CBD	270 585,60
GAIN DE PRODUCTION	REPRISE DU TRAVAIL	PERTE DE 2 MOIS DE SALAIRE	-
		TOTAL	270 585,60

Source : Auteures.

4.3.2. L'option II ou le traitement proposé

Dans ce second choix, nous avons ajouté dans le coût de traitement, le coût de traitement à base de CBD softgel. Ainsi, nous avons un coût total de 796 322,44 Ar par patient pour son traitement.

Ce coût est ventilé en dépenses en médicament qui s'élèvent à 482 052,63 Ar (quantité dégressive des opioïdes), 32 105,26 Ar de frais de déplacement moyen et 11 578,95 Ar de frais d'accompagnement et le coût des gélules de CBD de 270 585,60 Ar.

Tableau 3 : Répartition des coûts pour le deuxième traitement à base de CBD

	LIBELLE	MONTANT (Ar)
COUTS DIRECTS	COUTS DE MEDICAMENTS	482 052,63
	FRAIS DE DEPLACEMENT	32 105,26
COUTS INDIRECTS	COUTS DES GELLULES DE CBD	270 585,60
	COUTS D'ACCOMPAGNEMENT	11 578,95
	TOTAL	796 322,44

Source : Auteures.

Dans ce choix les malades seraient soulagés et n'auraient pas eu besoin de renoncer à leurs activités professionnelles. Mais également, au bout de 4 semaines, les patients auraient réduit à moitié leur dose d'opioïde et au bout de 8 semaines ils auraient complètement arrêté d'en prendre.

Donc, le gain s'élève à 1 004 263,16 Ar par patient puisque, ici, les patients regagnent de la santé, et ce regain a été estimé en terme monétaire grâce à leur réponse à la question : combien êtes-vous prêts à payer pour avoir la santé ?

Ainsi, la disposition moyenne à payer, qui est 108 210,53 Ar, est ce que nous avons utilisé dans l'estimation des résultats de ce traitement, sachant que, même le premier jour de traitement, ces patients n'auraient plus ressenti la douleur, ils pouvaient donc continuer leurs activités professionnelles sans encombre, ils gagnent donc leurs salaires de deux mois qui s'élèvent à 896 052,63 Ar par patient pendant tout le long du traitement contrairement à celui du choix I.

Tableau 4 : Les résultats du traitement proposé

RESULTATS	EXPLICATION	NOMENCLATURE	MONTANT (Ar)
BENEFICE INTANGIBLE	AMELIORATION DE SA SANTE	DAP TOTAL	108 210,53
COUTS DE SOIN EVITE	AUCUN	-	-
GAIN DE PRODUCTION	REPRISE DU TRAVAIL	SALAIRE DE 2 MOIS	896 052,63
		TOTAL	1 004 263,16

Source : Auteures.

4.3.3. Rapport coûts-bénéfice

Suite à ce résultat, nous pouvons évaluer le rapport coût - bénéfice des deux traitements qui est de 5,17.

Tableau 5 : Rapport coût - bénéfice

	OPTION II	OPTION I	RESULTAT	RAPPORT
Bénéfice II - Bénéfice I	1 004 263,16	270 585,60	733 677,56	5,17
Coûts II - Coûts I	796 322,44	654 315,79	142 006,65	

Source : Auteures

4.4. Simulation de Monte Carlo

4.4.1. L'option I ou traitement classique

Dans notre première option, nous avons fait varier 1 000 fois tous les coûts de ce traitement qui sont : les frais de médicaments, les frais de déplacement ainsi que les frais d'accompagnement pour chaque individu.

Tableau 6 : Simulation d'option I

	COUTS (Ar)			RESULTAT (Ar)
	FRAIS DE MEDICAMENT	FRAIS DE DEPLACEMENT	FRAIS D' ACCOMPAGNEMENT	PRIX DES GELULES
MOYENNE	610 631,58	32 105,26	11 578,95	270 585,60
ECARTYPE	707 089,21	7 033 041,00	57 069,25	-

Source : Auteurs.

Suite à cette simulation, le bénéfice moyen de chaque individu est donc de -185 799,52 Ar avec un écart type de 537 183,53 Ar. La moyenne est une valeur négative, donc nous sommes face à une perte. Ensuite, les valeurs maximale et minimale du bénéfice sont respectivement : 1 813 328,23 Ar et -2 689 001,13 Ar. En ce qui concerne le risque, pour cette option, il est de 70%.

Tableau 7 : Bénéfice de l'Option I

BENEFICE (ar)	
MOYENNE	- 185 799,52
ECART TYPE	537 183,53
MAX	1 813 328,23
MIN	- 2 689 001,13
RISQUE	70%

Source : Auteurs.

4.4.2. L'option II ou le traitement proposé

Dans notre deuxième option, nous avons fait varier 1 000 fois également tous les coûts de ce traitement qui sont : les frais de médicaments, les frais de déplacement ainsi que les frais d'accompagnement pour chaque individu. Mais nous avons également fixé le prix des gélules molles qui n'est pas susceptible de varier.

Dans la colonne des résultats, nous n'avons pas fait varier les résultats qui sont la disposition à payer, ainsi que les salaires.

Tableau 8 : Simulation de l'option II

	COUTS (Ar)				RESULTAT (Ar)	
	FRAIS DE Médicament	FRAIS DE Médicament	FRAIS DE Déplacement	FRAIS D' Accompa- gnement	DAP	SALAIRE
MOYENNE	270 585,60	482 052,63	32 105,26	11 578,95	108 210,53	896 052,63
ECARTYPE	-	522 554,16	70 330,41	57 069,25	159 707,70	772 953,41

Source : Auteurs.

Suite à cette simulation, le bénéfice moyen de chaque individu est donc de 204 976,62 ar avec un écart type de 945 415,08 ar. Ensuite, les valeurs maximale et minimale du bénéfice sont successivement : 3 584 275,56 ar et -2 687 245,98. En termes de risque, cette deuxième option a un taux de risque de 43 %.

Tableau 9 : Bénéfice de l'Option II

BENEFICE (Ar)	
MOYENNE	204 976,62
ECART TYPE	945 415,08
MAX	3 584 275,56
MIN	- 2 687 245,98
RISQUE	43%

Source : Auteures.

5. Discussion

5.1. Discussion de l'Hypothèse 1

Lors de notre enquête, nous avons expliqué brièvement les résultats de l'essai clinique effectué par Alex Capano et al et nous leur avons posé la question sur leur intérêt à prendre un traitement à base de « rongony » (nom péjoratif du cannabis à Madagascar), qui est encore prohibé à Madagascar et l'acceptation de participer à ce programme est vérifiée par la proposition à l'unanimité de leur disposition à payer pour y participer et également par leur réponse « oui », à 100 % de la population, à la question : « Serez-vous intéressé par ce type de traitement ? ».

Ce résultat peut être expliqué par la théorie de R. G. Evans en 1974, qui est la théorie de la demande induite. Le patient délègue au médecin le pouvoir de prendre des décisions cruciales pour sa santé, devient alors passif et il s'en remet au médecin. Il ne sait pas qu'en consommant le soin, il n'allait pas être soulagé.

Si le médecin pouvait lui donner la confirmation de sa guérison par un médicament, le consommateur accepte volontiers le traitement. Ici, la confirmation par un professionnel de la santé de l'efficacité du CBD donne de l'assurance aux malades avides de guérison, ce qui leur donne l'envie de faire partie de cet essai clinique s'il avait eu lieu dans le pays.

Parmi tant d'autres, nous pouvons également prendre comme exemple la publication de la National Academy of Sciences qui rapporte des preuves concluantes de l'efficacité du cannabis dans le traitement de la douleur chronique, mais les douleurs localisées et neuropathiques pourraient exiger des approches différentes.

Toujours dans cette optique empirique, il est incontournable de parler des résultats de l'étude de Reiman A, et al. (2017), qui soutiennent que non seulement cette pratique est courante mais aussi les patients sous cannabis médical qui choisissent d'utiliser le cannabis comme substitut de opioïdes rapportent de meilleurs résultats avec moins d'effets indésirables. Si les lois sur le cannabis évoluent dans le pays, il sera important d'évaluer comment ces changements pourraient avoir un impact sur d'autres comportements, tels que les overdoses d'opioïdes, dépendance, les comportements à risque et les dépenses en médicaments sur ordonnance (Reiman, 2017).

En effet, une étude récente sur les Etats américains qui ont légalisé le cannabis thérapeutique, a constaté que le nombre de prescriptions était significativement abandonné au profit du cannabis thérapeutique, pour les médicaments qui traitent la douleur, la dépression, l'anxiété, la nausée, psychoses, crises d'épilepsie et troubles du sommeil, avec un nombre annuel de doses prescrites pour la douleur chronique en baisse de plus de 11 % par médecin (Bradford & Bradford, 2016). Ceci confirme encore notre problème de prohibition.

Selon les Anciens Combattants du Canada, une récente augmentation significative de l'utilisation de cannabis médical par les patients s'accompagne d'une baisse de près de 30 % de la consommation de cannabis récréatif et une diminution de 16 % de l'utilisation d'opioïdes.

5.2. Discussion de l'Hypothèse 2

Nous rappelons que l'hypothèse 2 de notre recherche est que le traitement à base de cannabis est moins onéreux mais plus bénéfique que le traitement classique.

Cette hypothèse a été confirmée par le résultat de notre analyse coûts - bénéfice qui montre que l'Option II est largement plus bénéfique que l'Option I.

- Pour l'Option I, le coût de traitement est évalué à **654 315,79 Ar** net pour procurer un résultat de **270 585,6 Ar** net.
- Pour l'option II, le coût de traitement est de **796 322,44 Ar** net et procure **1 004 263,16 Ar** net de résultat.

Lors de notre évaluation économique, l'analyse coût - bénéfice a montré que l'option I est moins rentable que l'option II, avec un rapport de coût - bénéfice de 5,17 qui stipule que notre deuxième option est plus onéreuse mais plus bénéfique.

Pendant notre simulation de Monte-Carlo également, le résultat est deux fois plus clair. Investir dans la première option est juste irrationnel. En termes de risque, il est préférable d'investir dans l'option II avec un risque de perte de 43 % plutôt que de 70 %.

Selon notre cadre théorique, la décision du consommateur est influencée par deux grands facteurs : le prix et le revenu. Cette théorie confirme encore notre hypothèse 2. En termes de prix, le consommateur aurait choisi la deuxième option sachant les gains qu'il aurait perçus à la fin de cette consommation. La perte de son revenu dans l'option I l'aurait influencé à opter pour l'option II.

Selon le Modèle de Grossman, chaque individu investit dans sa santé tout en tenant compte de son temps de travail qui lui fournit un revenu. Cette théorie explique nos résultats et confirme notre hypothèse 2, parce qu'en investissant dans sa santé dans l'option II avec une somme assez conséquente, les individus peuvent reprendre leur travail et gagner ensuite leurs revenus de deux mois, contrairement à l'option I qui fait que l'individu a investi et n'a subi que des pertes. Suivant le principe de rationalité, il est évident que le traitement à base de CBD est nettement moins cher que le traitement à base d'opioïde.

En termes de cas empiriques, plusieurs études ont eu des résultats similaires à notre recherche. Le CDC (Centers for Disease Control and Prevention) estime que « depuis 1999, la quantité d'opioïdes sur ordonnance vendus aux Etats-Unis a presque quadruplé, mais il n'y a pas eu de changement global dans la quantité de douleur signalée par les Américains. Les décès dus aux opioïdes sur ordonnance, des médicaments comme l'oxycodone, l'hydrocodone et la méthadone, ont également quadruplé depuis 1999 ». Bachhuber et al. ont constaté que les Etats dotés de lois sur le cannabis médical avaient des taux de mortalité par surdose d'opioïdes significativement plus faibles au niveau de l'Etat.

De même, Bradford et Bradford ont évalué les données sur toutes les ordonnances remplies par les patients de Medicare Part D de 2010 à 2013 et ont constaté que l'utilisation de médicaments sur ordonnance pour lesquels le cannabis pourrait servir d'alternative clinique a considérablement diminué, une fois qu'une loi d'Etat sur le cannabis médical a été mise en œuvre. Ils ont découvert que la mise en œuvre d'une loi efficace sur le cannabis médical a conduit à une réduction de 1 826 doses quotidiennes pour le soulagement de la douleur aux opioïdes administrées par médecin et par an.

5.3. Nos recommandations

Certains pays ont déjà légalisé les prescriptions de cannabis et il semble judicieux d'y jeter un œil. La diversité des cultures juridiques et médicales rend difficile tout transfert réglementaire d'un pays à l'autre sans tenir compte des détails dans la situation du pays. Cependant, il existe de nombreuses études d'expériences étrangères indispensables pour éviter certaines erreurs et évaluer les risques. A cet égard, un exemple : la province canadienne, l'une des premières provinces à légaliser le cannabis médical, mérite toute notre attention.

Pour pouvoir imiter nos prédécesseurs, des réformes doivent nécessairement s'accompagner de programmes de formation du personnel de santé et d'information des patients. Il doit impérativement s'accompagner de directives spécifiques pour l'indication et usages de cette plante qui est partiellement médicale et à haut risque et s'assurer que l'accès illicite est bloqué.

Nous pouvons nous inspirer de ce que les canadiens ont instauré lors de leur début à la légalisation du cannabis thérapeutique, en instaurant une modalité d'admissibilité des patients au programme et l'allocation de licences de production aux producteurs. Mais également, afin de régulariser les mouvements de stock de cette plante, l'Etat pourrait avoir son propre stock ou cultiver lui-même notre réserve nationale. Afin de ne pas soumettre le personnel médical à des contrôles étatiques de l'appréciation des praticiens, il est préférable de donner libre arbitre aux médecins le soin juger de l'état de leurs patients et de leur prescrire ou pas du cannabis thérapeutique.

Pour commencer, Madagascar devrait approuver divers cannabinoïdes à usage médical par la voie de la réglementation pharmaceutique, c'est-à-dire sur la base de preuves issues d'essais cliniques montrant que les cannabinoïdes soient sûrs et efficaces pour un usage médical.

Ensuite, nous pouvons mettre en place un cadre de systèmes d'accès spécial qui pourront évoluer au fil du temps en réponse aux contraintes par la réalité du terrain.

Il est important de noter que, pour pouvoir passer à la légalisation du cannabis thérapeutique, il faudra passer sur sa dépénalisation de l'usage du CBD thérapeutique.

L'Etat devrait :

- Accompagner la dépénalisation par des messages de santé publique et de l'éducation, y compris de la sensibilisation sur les effets nocifs potentiels de l'usage du cannabis,
- Investir dans la sensibilisation, le traitement et la recherche,
- Déployer des campagnes de sensibilisation, que ce soit pour les professionnels de santé ou que ce soit les patients,
- Fixer une concentration maximale de THC dans les produits vendus,
- Limiter la quantité de THC dans les emballages afin qu'elle ne soit pas suffisante pour induire une overdose,
- Adopter un modèle de distribution sans profit pour éviter d'encourager la consommation, former les employés afin de créer des corridors de services vers des ressources spécialisées en douleur chronique,
- Toujours interdire la culture à domicile à des fins non médicales pour éviter que le cannabis soit à la portée des enfants.

5.4. Limites de notre recherche

Le problème principal dans une ACB est d'obtenir une mesure monétaire des bénéfices.

En effet, alors que l'estimation des coûts dans cette recherche est relativement simple, ce n'est pas toujours le cas des résultats. La valorisation de bénéfices, tels qu'une disposition à payer pour participer à ce traitement, n'est pas toujours évidente. Cette réponse est très subjective et il est aussi possible que la personne ne soit pas en pleine conscience de la situation qu'on lui a décrite ni des risques qu'elle peut encourir dans ce genre d'essai clinique.

Il est important de préciser que certaines conditions de l'essai clinique que nous avons pris comme référence n'ont pas été respectées, comme le fait que les patients devaient avoir une dose d'opioïde stable de plus de deux années, n'ayant pas de dépendance à l'opioïde.

Nous allons voir différents points concernant les limites de cette recherche, à savoir sur :

- D'autres établissements, tels que l'H.O.M.I. ou la polyclinique d'Ilfy, font face également à des prises en charge de la douleur chronique. Sachant que ce sont des établissements privés, cela aurait pu être très intéressant et ça aurait pu changer nos résultats également,
- Lors du dépouillement des dossiers de tous les patients, par précipitation la notation de la dose des opioïde n'a pas été effectuée,

- Le choix de l'année d'étude répondait à des considérations liées à la faisabilité de l'enquête, sachant que plus on s'éloigne dans le temps, plus il est difficile d'avoir des informations fiables et aussi plus les patients sont perdus de vue,
- Les données concernant le revenu, les dépenses effectuées pour traiter la douleur chronique peuvent générer des biais, les individus étant incapable de donner des détails précis sur leur facture mensuelle. Il est aussi probable que le montant qu'ils ont donné soit combiné à l'achat d'autres médicaments, à part les opioïdes,
- En ce qui concerne les coûts des médicaments, nous n'avons pas pu déterminer les coûts de transport par faute de temps et cela peut engendrer des biais dans nos calculs,
- Cette étude nécessite des échantillons de grande taille pour pouvoir prétendre à un niveau acceptable de stabilité. Un nombre minimal de deux cent cinquante (250) observations par 69 variables est en général nécessaire pour cette maladie sachant que le taux de prévalence est de 21.33 % mais, faute de temps, nous n'avons pas pu faire mieux (Assadeck H, 2017).

6. Conclusion

La douleur chronique représente un fardeau important pour les individus et les sociétés. Notre étude démontre que le cannabis thérapeutique pourrait offrir une alternative efficace et moins coûteuse aux traitements conventionnels pour soulager la douleur chronique.

Les résultats de notre recherche, ainsi que ceux d'études précédentes, suggèrent que :

- Le cannabis thérapeutique est une option viable pour le traitement de la douleur chronique,
- La légalisation du cannabis pourrait améliorer la qualité de vie des patients et réduire les coûts de santé,
- Les stigmates associés au cannabis freinent l'accès à ce traitement potentiel.

Notre étude plaide en faveur d'une réévaluation de la législation sur le cannabis à Madagascar. Il est essentiel de mener des recherches supplémentaires afin de mieux comprendre les bénéfices et les risques associés à l'utilisation du cannabis thérapeutique. Cependant, les données actuelles suggèrent que la prohibition de cette plante constitue un obstacle majeur à l'amélioration de la prise en charge de la douleur chronique.

La légalisation du cannabis thérapeutique pourrait ouvrir de nouvelles perspectives pour la santé publique à Madagascar, tout en générant des opportunités économiques. Néanmoins, il est crucial de mettre en place un cadre réglementaire strict afin de garantir la sécurité et la qualité des produits à base de cannabis.

Bibliographie

1. Abrams, D, et al. (2011). Cannabinoid-opioid interaction in chronic pain. *Clin Pharmacol Ther.* 90 : 844–851.
2. Assadeck, H et al. (2017). Prevalence and characteristics of chronic pain : experience of Niger. *Scand J Pain.*
3. Bareivik, H, Collett, B, Ventafridda, V, Cohen, R and Gallacher, D. (2006). Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *European journal of pain.* 10 :287-333.
4. Bradford, AC, Bradford, WD, Abraham, A, et al. (2018). Association between US state medical cannabis laws and opioid prescribing in the medicare part D population. *JAMA Intern Med.* May 1, 178(5):667-672.
5. Geurts, JW, Willems, PC, Lockwood, C, van Kleef, M, Kleijnen, J et Dirksen, C. (2016). Patient expectations for management of chronic non-cancer pain: A systematic review. *Health Expectations,* 1201–1217.
6. Macrae, WA, Davies, HTO. (1999). Chronic postsurgical pain. In: *Crombie IK, ed. Epidemiology of pain.* Seattle IASP. Press :125- 142.

7. Pergolizzi, J, Böger, RH, Budd, K, et al. (2008). Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an international expert panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract*, 8: 287-3.
8. Reiman, A, Welty, M, Solomon, P. (2017). Cannabis as a substitute for opioid-based pain medication: patient self-report. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2:1, 160– 166.
9. Smith, HS, Kirsh, KL, Passik, SD. (2009). Chronic opioid therapy issues associated with opioid abuse potential. *J Opioid Manag*. 5 (5) :287-300.