



**HAL**  
open science

## Système endocannabinoïde : une nouvelle voie thérapeutique

Céline Seris Piccarreta

► **To cite this version:**

Céline Seris Piccarreta. Système endocannabinoïde : une nouvelle voie thérapeutique. Sciences pharmaceutiques. 2007. dumas-01137946

**HAL Id: dumas-01137946**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01137946>**

Submitted on 31 Mar 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



1<sup>er</sup> exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2007

N° 7025

SYSTEME ENDOCANNABINOIDE : UNE NOUVELLE VOIE THERAPEUTIQUE

THESE  
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
DIPLOME D'ETAT

CELINE SERIS, EPOUSE PICCARRETA

Née le 14 Juillet 1980

A Echirolles (38)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 5 juillet 2007

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury :

Pr. Vincent DANEL, professeur à l'UFR Pharmacie de Grenoble

Membres :

Pr. Christophe RIBUOT, professeur à l'UFR Pharmacie de Grenoble

Dr Magali BAUDRANT, pharmacien assistant spécialiste

Dr Brigitte CLAPOT, pharmacien titulaire d'officine

*La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2007

N°

**SYSTEME ENDOCANNABINOIDE : UNE NOUVELLE VOIE THERAPEUTIQUE**

THESE  
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
DIPLOME D'ETAT

CELINE SERIS, EPOUSE PICCARRETA

Née le 14 Juillet 1980

A Echirolles (38)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 5 juillet 2007

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury :

Pr. Vincent DANEL, professeur à l'UFR Pharmacie de Grenoble

Membres :

Pr. Christophe RIBUOT, professeur à l'UFR Pharmacie de Grenoble

Dr Magali BAUDRANT, pharmacien assistant spécialiste

Dr Brigitte CLAPOT, pharmacien titulaire d'officine



*La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

*A mon Pépé,*

*« La profondeur des sentiments  
ne se révèle qu'au moment des Adieux... »  
K. Gibran*

*... Je n'ai pas attendu ton départ pour t'aimer mon Pépé  
Je te dédie cette thèse que si souvent tu me demandais de terminer.*

...En préambule de ma thèse, il convient de prendre le temps de remercier le jury de sa présence ce jeudi 5 Juillet 2007 à 17H00. Ce jour est et restera un jour particulier pour moi puisqu'il scelle la fin de mes études.

Le professeur Vincent DANEL, Président du Jury, qui au-delà d'avoir accepté cette fonction saura me faire part de son point de vue sur mon travail.

Le professeur Christophe RIBUOT pour m'avoir encadrée, conseillée, dirigée tout au long de ma thèse, le tout avec patience et endurance.

Le docteur Magali BAUDRANT, pharmacien hospitalier et membre du jury qui aura une vision avisée sur le sujet du fait de ses compétences en pharmacie clinique.

Le docteur Brigitte CLAPOT, pharmacien titulaire d'officine. Notre histoire débute il y a 4 ans dans cette officine ou que j'ai réalisé mon stage de 6<sup>ème</sup> année. C'est pour moi un plaisir de l'avoir dans mon jury.

...Oui, je l'ai attendue longtemps et vous aussi...ma thèse est un peu la votre finalement. Ce travail n'est pas le résultat de plusieurs mois de dur labeur mais le fruit d'une multitude d'éléments que vous avez composés et qui m'ont aidée à me construire et croire en moi.

En ce sens, je tiens à vous remercier tous. Tous, car chacun à votre manière, chacun avec vos sensibilités vous avez participé à la reliure thermocollée de cette « thèse d'exercice » qui achèvera mon cursus.

Mes parents car ils m'ont donné de l'amour, leur amour. Doux et autoritaires, attentionnés et exigeants, faits d'ouverture et d'attachement aux valeurs...la recette de ma réussite. Merci encore pour leur soutien sans faille et leur patience sur le chemin de cette « Histoire sans fin... ».

Ma sœur pour son implication afin que chaque jour je progresse dans ma capacité au diagnostic de maladies diverses, variées, mais souvent inconnues. Merci pour ce rôle de grande sœur que tu me donnes, il me rend fière.

Mes grands-parents, qui chacun à leur manière m'ont apporté et appris amour et générosité.

Peter, mon mari qui a su se sacrifier en s'imposant de longues heures de jeu « PES », sa stratégie, me contraignant à travailler ! Loin d'être le premier, son ultime argument m'aura permis de replonger dans ma thèse, une dernière fois, c'est promis. Merci pour ses pertinentes corrections... Merci tout simplement pour ce que tu es, je suis fière de grandir chaque jour un peu plus à tes côtés. Tu as fait de moi une femme, ta femme, et une maman comblée.

Pour finir, merci à ma fille Mia, mon petit trésor qui me fait découvrir jour après jour le bonheur d'être maman. Tellement petite et pourtant si grande dans mon cœur...

## TABLE DES MATIERES

Liste des figures et tableaux.....	p.6
Abréviations.....	p.7
Introduction.....	p.8
1. Caractéristiques botaniques.....	p.9
1.1 Aspects macroscopiques.....	p.9
1.2 Aspects microscopiques.....	p.10
1.3 Pollinisation.....	p.11
1.4 Composition et variations morphologiques.....	p.11
1.5 Habitat et répartition géographique.....	p.13
2. Historique de l'usage du cannabis.....	p.14
3. Modes de préparation.....	p.21
4. Le cannabis : effets induits par la consommation.....	p.22
4.1 Effets sur les fonctions cognitives et psychomotrices.....	p.22
4.2 Effets somatiques de la consommation de cannabis.....	p.24
4.2.1 Signes cliniques aigus.....	p.24
4.2.2 Effets cliniques d'une consommation chronique.....	p.25
5. Pharmacologie des cannabinoïdes.....	p.27
5.1 Les récepteurs aux cannabinoïdes.....	p.28
5.1.1 Localisation des récepteurs.....	p.28
5.1.2 Structure des récepteurs.....	p.31
5.2 Les ligands cannabinoïdes.....	p.33
5.2.1 Les ligands naturels ou phytocannabinoïdes.....	p.33
5.2.2 Les ligands synthétiques.....	p.35
5.2.3 Les ligands endogènes.....	p.36
5.3 Régulation du signal.....	p.40
5.3.1 Recapture cellulaire.....	p.40
5.3.2 Hydrolyse.....	p.41
5.3.3 Estérification et oxydation.....	p.43
5.4 Mécanismes de transmission du signal.....	p.44

6. Système endocannabinoïde et physiopathologie.....	p.49
6.1 Troubles métaboliques.....	p.49
6.2 Pathologies cardiovasculaires.....	p.53
6.3 Pathologies hépatiques.....	p.53
6.4 Pathologies du système nerveux.....	p.53
6.5 Nociception.....	p.53
7. Thérapeutiques issues du système endocannabinoïde.....	p.55
7.1 Thérapeutiques par stimulation des voies endocannabinoïdes..	p.55
7.2 Thérapeutiques par inhibition des voies endocannabinoïdes...	p.59
7.2.1 Traitement de l'obésité.....	p.61
7.2.2 Sevrage tabagique.....	p.73
7.2.3 Commercialisation d'Acomplia®.....	p.75
Conclusion.....	p.80
Bibliographie.....	p.82
Annexes.....	p.86

## LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

### FIGURES

- Figure 1** : Cannabis sativa [1]..... p.12
- Figure 2** : Evénements majeurs de l’histoire de la recherche sur le cannabis et le système endocannabinoïde [13]..... p.27
- Figure 3** : Relations entre le pourcentage d’occupation des récepteurs par le THC et l’intensité de l’effet E dans un système dépourvu (partie supérieure) ou comprenant (partie inférieure) des récepteurs de réserve [20]..... p.33
- Figure 4** : Structure de quatre phytocannabinoïdes [21]..... p.34
- Figure 5** : Structure chimique des cinq endocannabinoïdes identifiés jusqu’à présent [27]..... p.37
- Figure 6** : Biosynthèse de l’anandamide [27]..... p.38
- Figure 7** : Biosynthèse du 2-AG [27]..... p.39
- Figure 8** : Le système endocannabinoïde dans le cerveau [13]..... p.42
- Figure 9** : Inactivation de l’anandamide, du 2-AG et de la noladine [27]..... p.43
- Figure 10** : Signalisation intracellulaire des récepteurs aux cannabinoïdes [33]. p.47
- Figure 11**: Activation des récepteurs CB1 : orientation du métabolisme vers le stockage d’énergie [33]..... p.52
- Figure 12** : Formule de la nabilone [23]..... p.56
- Figure 13**: Formule du rimonabant (SR 141716A), Acomplia® [23]..... p.59
- Figure 14** : Evolution du poids et du tour de taille au cours de la première année d’étude RIO-Europe dans les trois groupes étudiés [54]..... p.67
- Figure 15**: Modification des concentrations en HDL-cholesterol et en triglycerides au cours de la première année d’étude RIO-Europe dans les trois groupes étudiés [54]..... p.68
- TABLEAU 1** : Principales localisations des récepteurs CB1 dans le système nerveux central et effets pharmacologiques corrélés, modifié d’après [17]..... p.29

## ABREVIATIONS

- 2-AG** : 2-arachidonoyl-glycerol
- 2-AGE** : 2-arachidonoyl-glyceryl ether = noladine
- AEA** : N-arachidonoyl-éthanolamine = anandamide
- AMPc** : adénosine monophosphate cyclique
- AMT** : transporteur membranaire de l'anandamide
- BMI** : body mass index
- CBD** : cannabidiol
- CBN** : cannabinoïl
- DAG** : diacyl-glycerol
- FAAH** : fatty acid amide hydrolase
- FAS** : fatty acid synthase
- FDA** : food and drug administration
- HETEE** : hydroperoxyeicosatetraenoylethanolamide
- HPETE** : acide hydroperoxyeicosatetraénoïque
- MAGL** : monoacylglycerol lipase
- MAP kinases** : mitogen-activated protein kinases
- NADA** : N-arachidonoyl-dopamine
- PA** : acide phosphatidique
- PKA** : protéine kinase A
- RIO** : rimonabant in obesity
- STATUS** : studies with rimonabant and tobacco use
- $\Delta^9$ -THC** :  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol

## INTRODUCTION

L'usage de préparations à base de cannabis est connu depuis l'Antiquité. Selon les régions et les époques, on attribua à cette plante des propriétés diverses et variées, suggérant son action dans la plupart des grandes fonctions de l'organisme. C'est dans les années 1960 que le cannabis rencontra un tout autre intérêt en tant que drogue à usage récréatif.

Cette plante utilisée par l'homme depuis plus de 4000 ans est aujourd'hui sur le devant de la scène scientifique grâce à la découverte du système endocannabinoïde composé de récepteurs spécifiques sur lesquels le cannabis agit, et de ligands endogènes.

Avant toutes choses, il sera intéressant de s'intéresser à la plante et son histoire.

Ces dernières années, le cannabis est entré dans les cours de lycées, de facultés, mais aussi dans bon nombre de foyers. Les propriétés psychoactives de cette plante sont à l'origine de sa popularité. Nous aborderons donc la l'aspect toxicologique lié à sa consommation.

Ces enseignements nous permettront de mieux appréhender les deux parties majeures de cette thèse, à savoir la pharmacologie du système endocannabinoïde et ses applications thérapeutiques.

Car finalement, la question qu'il conviendra d'éclairer portera sur l'avenir de cette nouvelle voie thérapeutique impliquant le système endocannabinoïde...

## 1. Caractéristiques botaniques

Le cannabis fait partie, avec le houblon, de la famille des cannabinaées dans l'ordre des urticales. Cette famille comporte seulement deux genres : *Humulus* (houblon) et *Cannabis*.

L'unique espèce du genre *Cannabis* a été décrite par LINNÉ en 1753, sous le nom latin de *Cannabis sativa*. On distingue couramment le "chanvre indien" ou « type drogue » (*Cannabis sativa indica*) du "chanvre textile" ou « type fibre » (*Cannabis sativa sativa*). Il n'existe en fait qu'un chanvre se présentant sous différentes formes adaptatives ou cultivars, plus ou moins riches en fibres ou en résine. Plus de cent variétés sont répertoriées et se distinguent par leur taille, leur port, leur rapidité de croissance et leur composition chimique. Elles ne sont finalement que des écotypes et des chimiotypes de la seule espèce *Cannabis sativa*. Le cannabis est une plante dicotylédone, herbacée (plante non ligneuse dont la partie aérienne meurt après fructification), annuelle, apétale (fleur sans corolle), adventice (qui n'a pas été semée), le plus souvent dioïque (les pieds mâles sont distincts des pieds femelles).

### 1.1 Aspects macroscopiques

La hauteur de la plante varie entre 60 centimètres pour les variétés les plus petites et 6 mètres pour les plus grandes. La moyenne se situe autour de 3 mètres dans des conditions optimales de culture. La description botanique de la plante retient les caractéristiques de la tige, de la feuille et de la fleur. Toutes les parties de la plante sont recouvertes de poils duveteux. La tige est droite, dressée, cannelée, plus ou moins ramifiée. Les feuilles de la partie inférieure et médiane de la tige sont caractérisées par leur caractère

palmatiséqué, c'est à dire formées de folioles. Ces folioles lancéolées, à bords dentés, de couleur verte plus ou moins foncée, de longueur inégale, sont au nombre de cinq ou sept, parfois neuf. Au sommet, les feuilles ne comportent plus que trois folioles, ou peuvent même être simples. Les fleurs mâles sont assemblées en panicules, et composées de cinq sépales et cinq étamines. Elles sont de couleur verte et mesurent environ 3 mm. Les fleurs femelles sont groupées en cymes compactes, drues, entremêlées de bractées foliacées. Le fruit (chénevis) est un akène ovoïde.

## 1.2 Aspects microscopiques

La feuille montre, sur les deux faces, des poils tecteurs nombreux, unicellulaires, à paroi lisse et à extrémité recourbée. Certains présentent un renflement à la base, dû à la présence de cristaux de carbonate de calcium (cystolithes), ils se recouvrent les uns les autres, comme des écailles de poisson.

Les poils sécréteurs, rares dans le cas des feuilles, sont plus nombreux sur les bractées de l'inflorescence femelle. L'étude microscopique de ces poils glandulaires permet d'en différencier deux types, selon qu'ils sont pédiculés ou sessiles. Les poils pédiculés sont les plus nombreux. Tous sécrètent une résine d'une couleur orange acajou. L'identification microscopique repose notamment sur la recherche de ces poils sécréteurs caractéristiques avec tête pluricellulaire globuleuse et pied pluricellulaire plurisérié.

### 1.3 Pollinisation

La pollinisation est uniquement assurée par le vent (fleurs anémophiles). Après fécondation, les fleurs se transforment en fruits, libérant un akène ovoïde, lisse, brun à gris luisant. Ces graines sont appelées chènevis. Le pied mâle meurt après que le pollen ait été répandu, tandis que le pied femelle vit jusqu'au mûrissement de l'akène.

### 1.4 Composition et variations morphologiques

Le chanvre s'adapte à presque toutes les conditions écologiques, ce qui entraîne une plasticité au niveau botanique, chimique et donc pharmacologique. La composition du cannabis est très complexe, plus de 60 cannabinoïdes ont été recensés à ce jour dont le plus abondant et le plus psychoactif est le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC). Viennent ensuite le  $\Delta^8$ -tétrahydrocannabinol (moins psychoactif), ainsi que le cannabinoïde (CBN) et le cannabidiol (CBD) qui ne présentent pas d'activité psychoactive.

On distingue trois types de chanvre, sur la base des teneurs en  $\Delta^9$ -THC et en cannabidiol (bon marqueur d'identité).

- Type « drogue » à forte teneur en THC (>2%) et dépourvu de CBD, ce type de composition s'observe avec tous les chanvres croissant dans les zones climatiques chaudes et produisant beaucoup de résine
- Type « fibre » à très faible teneur en THC et teneur élevée en CBD (<0,3% et en réalité <0,1% pour la majorité des variétés « textiles » sélectionnées et cultivées dans les zones tempérées septentrionales)
- Type « intermédiaire », à forte teneur en THC et en CBD, ce type est caractéristique du chanvre originaire du bassin méditerranéen.

Sous l'influence du climat chaud et sec des hauts plateaux d'Asie centrale, le chanvre "à fibre" perd de sa vigueur, ses fibres se raccourcissent, deviennent fragiles et poisseuses, impropres à tout usage textile. Une résine suinte des fleurs femelles, des feuilles et des tiges adjacentes. C'est le chanvre "à résine", lequel renferme en proportions variables du THC.



Figure 1 : Cannabis sativa [1]

## 1.5 Habitat et répartition géographique

Le cannabis serait originaire d'une zone limitée de l'Asie centrale, mais à l'heure actuelle, la culture du cannabis est possible dans toutes les régions du globe, en extérieur (mode de culture le plus largement utilisé dans les zones de production massive) ou en conditions artificielles (mode de culture privilégié par les usagers clandestins, pour des variétés de cannabis riches en résine). C'est une plante robuste, qui pousse en sol léger, neutre, un peu sableux et non argileux. Une culture hydroponique est également possible.

Les caractéristiques morphologiques, biologiques et pharmacochimiques dépendent des conditions de culture : altitude, conditions de température, d'hygrométrie et de luminosité, type d'engrais. Certaines manipulations, comme le traitement des graines par la colchicine, améliorent la productivité.

Il faut schématiquement retenir que les cultures issues de pays à climat tempéré ne renferment qu'une faible quantité de résine, donc une faible teneur en THC, principe actif psychotrope. Ces variétés sont essentiellement utilisées pour leurs qualités textiles. Le chanvre était très cultivé dans nos campagnes pour ses fibres qui servaient à fabriquer des cordes et des toiles et pour ses graines destinées à l'alimentation du bétail. Cette culture fut abandonnée vers 1935, cependant vers 1950 nombre de paysans avaient un coin de terre qu'ils appelaient encore chenevière, bien qu'il fut alors alloué à d'autres cultures. Les cultures issues de pays chauds renferment une grande quantité de résine, dont la teneur en THC varie entre 15 et 20%, alors que leurs qualités textiles sont médiocres.

## 2. Historique de l'usage du cannabis

L'origine géographique du cannabis n'est pas certaine, il s'agirait des plaines de l'Asie centrale dans le secteur du lac Baïkal pour certains, de la région moyenne du fleuve Jaune en Chine pour d'autres, ou encore des contreforts indiens de l'Himalaya. Les plus anciennes traces archéologiques de son utilisation par l'homme ont été retrouvées en Chine, dans l'un des foyers de la révolution agricole néolithique. Les fouilles du site néolithique de Xianrendong (dans le Jiangxi, daté de 8000 av. J.-C.) ont ainsi livré de la céramique, certains pots décorés de fibres spiralées de chanvre.

La plus ancienne tradition d'un usage médical du chanvre semble également chinoise : la plante fait partie des trois cent soixante-cinq remèdes d'origine végétale décrits dans le plus vieux traité de pharmacopée de l'humanité retrouvé à ce jour. Le *Shen Nung Ben Cao jing* (*Traité des plantes médicinales de l'empereur Shen Nung*), 2737 av. J.-C., ne donne pas d'indication thérapeutique précise, du moins dans sa version originelle : antalgique, anti-émétique, laxatif...[2]. Il est amusant de noter que c'est à ce même empereur Shen Nung que la légende attribue la découverte d'une autre plante psychotrope dont l'usage est aujourd'hui répandu sur tous les continents, le thé.

Le cannabis était bien connu des Scythes, si l'on en croit l'historien grec Hérodote (450 av. J.-C.), qui décrit une séance de fumigation collective entraînant l'hilarité des participants. Depuis l'Antiquité, les peuples germaniques cultivaient également le chanvre, au moins pour ses fibres utilisées pour la fabrication de vêtements et de cordes pour les bateaux. Ainsi, à Eisenberg dans le Thuringe, des fouilles archéologiques ont mis à jour des semis de chanvre à côté de poteries datant de 5500 av. J.-C. La découverte de

la plus ancienne pipe du monde dans des tombeaux datant de l'âge de bronze (1500 av. J.-C.), à Bad Abbach (Bavière) tend à prouver que l'absorption de psychotropes sous forme de fumée inhalée en Europe est bien antérieure à la découverte du Nouveau-Monde. Cela ne suffit pas pour autant à affirmer que le cannabis était fumé par les anciens Germains.

Une tombe égyptienne du III<sup>ème</sup> siècle après JC, découverte en 1994, renferme une trace archéologique de l'usage médical du cannabis : on y identifia en effet des résidus de résine de cannabis dans la région pelvienne d'une jeune fille morte en accouchant. La plante aurait été utilisée pour faciliter la délivrance [3].

Jusqu'au XVIII<sup>ème</sup> siècle, quelques écrits témoignent de l'usage thérapeutique du chanvre. On apprend ainsi qu'il fut prescrit au Moyen-Age pour le traitement de l'épilepsie dans les pays arabes. Au XVI<sup>ème</sup> siècle, Rabelais l'évoque dans son Tiers Livre sous le nom de Pantagruélion [4], dont les propriétés faisaient céder les rhumatismes, les crampes ou les douleurs spastiques, et soignaient les plaies et les brûlures.

On sait également qu'en Allemagne, avant la promulgation de la « loi de pureté » (*Rheinheitsgebot*) de 1516, nombreuses étaient les plantes aromatiques et psychotropes qui servaient à renforcer le goût et les effets de la bière. De toute évidence, Le chanvre a composé les saveurs de la bière à cette époque.

Des gravures sur cuivre du XIX<sup>e</sup> siècle montrent que les berges du Rhin étaient, à l'époque, couvertes de grands champs de chanvre. Le plant de chanvre doit subir une décomposition partielle afin que les fibres de cellulose se désolidarisent des fibres de lignine : c'est le rouissage. L'immersion des pieds dans l'eau permettait d'accélérer ce processus.

Dans les Caraïbes anglophones, le cannabis fut importé avec la main-d'œuvre indienne qui amena des plants de chanvre indien. Le nom donné aux indiens fut *collie* et, aujourd'hui encore, les rastas utilisent, entre autre, le terme *coolie weed* pour évoquer le cannabis.

Le chanvre arriva aux Amériques avec la colonisation. George Washington, premier président des États-Unis d'Amérique, en cultivait sur sa plantation, comme en témoigne son journal. En 1794, il encouragea sa culture auprès de ses concitoyens dans un discours : *Make the most you can of hemp seed and sowsaw it everywhere.*

Les propriétés thérapeutiques du cannabis sont redécouvertes dans les années 1840 par un jeune médecin irlandais travaillant à Calcutta, William .B. O'Shaughnessy. C'est en Inde qu'il observa l'usage de cette plante en remède à des maux divers : les spasmes, les indigestions, le manque d'appétit, les rhumatismes, les douleurs, les convulsions, la rage, le choléra, le tétanos, l'insomnie, les hémorroïdes ou encore la confusion intellectuelle. A son retour, après en avoir identifié l'innocuité par administration à des animaux, il le prescrit à ses patients dans la plupart de ces indications, sous forme de teintures alcooliques. Il publie en 1839 un rapport à l'Académie des Sciences britannique principalement sur les effets antalgiques, anti-émétiques et antispasmodiques, qualifiant le cannabis de « remède de la plus grande valeur » [5].

Jacques Joseph Moreau de Tours, médecin aliéniste à Bicêtre, s'intéresse quant à lui aux effets centraux du cannabis. Il voit là un moyen de produire artificiellement chez l'homme un état proche de la folie et donc d'explorer les confins du psychisme. Selon lui, seule l'expérience personnelle permet de saisir la nature des effets du chanvre et décide de l'essayer lui-même. Il écrit en 1845 « *Du haschisch et de l'aliénation mentale* », dans lequel il expose sa

théorie sur les effets psychiques du cannabis : nous vivons dans le présent grâce à notre volonté qui dirige notre attention vers les objets et les phénomènes qui ont pour nous un intérêt actuel. Le cannabis affaiblit notre volonté, laissant libre cours aux souvenirs et à l'imagination, c'est-à-dire au passé et au futur, et provoque un état de dissociation d'idées [6]. Ce phénomène se retrouvant dans toute aliénation mentale, il recommanda la plante dans le traitement de l'ensemble des troubles mentaux, mais sans grande réussite.

Le docteur Moreau se fit remarquer dans un tout autre cadre que la médecine en fondant en 1844, avec Théophile Gautier, le club des Hashischins. Voué à l'ivresse cannabique, il sera fréquenté par de nombreux artistes français : Charles Baudelaire, Gérard de Nerval, Alexandre Dumas, Gustave Flaubert ou encore Honoré de Balzac. Dans un décor de Harem, ils savouraient une confiture à base de chanvre : le dawamesk [4].

Dans la seconde moitié du XIX<sup>e</sup> siècle, le cannabis était utilisé en Occident pour ses vertus médicinales, sous forme de teinture. Utilisé pour soigner les douleurs menstruelles de la reine Victoria en Angleterre, il tenait aussi sa place dans les commerces aux États-Unis. Dans la vieille Europe comme aux États-Unis, cette teinture était l'un des médicaments les plus vendus par les officines de pharmacie. Il se révéla dans le traitement de l'épilepsie, des migraines, des névralgies, des convulsions, des spasmes et des algies diverses, dans la dépression nerveuse, les douleurs de l'accouchement, les ulcères gastriques, le *delirium tremens*, le diabète ou encore l'eczéma.

L'abandon progressif qui mena à sa disparition dans la première moitié du XX<sup>e</sup> dans la plupart des pharmacopées occidentales tiendra à diverses raisons : l'inconstance de son activité thérapeutique, la mauvaise conservation de ses

préparations, la difficulté à fixer des doses optimales et l'apparition d'analgésiques (tels que l'aspirine) et d'hypnotiques synthétiques.

Les Mexicains qui le cultivaient également commencèrent l'exportation des sommités fleuries vers le Texas dès 1910. C'est d'ailleurs aux Mexicains que l'on doit l'usage du mot *marijuana* qui, à l'origine, désignait une cigarette de mauvaise qualité.

C'est dans les années 1920 et 1930 que le cannabis envahit le marché noir et qu'il deviendra très populaire dans tous les sens du terme. Face à ce succès grandissant, les autorités mettent en place des campagnes dites de sensibilisation avec des slogans tels que *Marijuana is Devil* sur fond de diable enflammé. La police des stupéfiants de la Nouvelle-Orléans attribue aux consommateurs 60 % des crimes commis dans la ville. Les journaux reprennent et répandent l'idée à travers le pays que violence et cannabis sont liés, ce qui précipitera la promulgation en 1937 d'une loi prohibant la possession et l'usage de cannabis.

Dans le reste du monde, l'accroissement de la production et du trafic de marijuana sont alors préoccupants pour de nombreux gouvernements. En 1925, la convention internationale de Genève est ratifiée par la majorité des pays mondiaux dans l'engagement pour une lutte contre le trafic de drogue. Concernant la marijuana, la Turquie et l'Égypte réclamaient qu'elle soit incluse estimant que « sa consommation était à la base de la débilité humaine ».

C'est la très populaire scène jazz des années 1950 qui redonnera au cannabis une place de choix. Il connaîtra une forte augmentation dans les années 1960.

Le reggae associé à son icône Bob Marley était et se présente encore aujourd'hui comme un courant musical idéologique dont le cannabis est

inhérent. Le rayonnement mondial et pro-cannabis du reggae offre une légitimité à la marijuana malgré une législation défavorable de la majorité des états.

2005 marquera cependant un tournant majeur dans l'histoire du cannabis. L'assouplissement de la législation de certains pays (notamment le Canada et le Royaume-Uni), l'autorisation de la prescription médicale de THC ont permis à des laboratoires pharmaceutiques d'acheter officiellement du cannabis au Maroc, pays désigné par l'ONU comme le principal producteur.

### *Le Cannabis aujourd'hui...*

À notre époque où "le naturel revient au galop", certains courants « verts » entrevoient une renaissance pour le chanvre dans ses applications textiles, une fibre naturelle pourvue de nombreuses qualités. Des graines, on extrait une huile de table pour assaisonnements crus, riche en acide linoléique.

D'un point de vue thérapeutique, le cadre législatif dans lequel le cannabis évolue depuis un siècle permet de mieux comprendre ce qui a freiné et limité la recherche, en particulier la mise en place d'essais cliniques. Le cannabis tenait une place de choix dans la pharmacopée européenne au XIX<sup>ème</sup> et début du XX<sup>ème</sup> siècle. Après de nombreuses années d'utilisation thérapeutique apparemment un peu anarchique, deux lois mettent fin à l'usage médical du cannabis : la convention de Genève en 1925 qui classe le cannabis comme stupéfiant dans les pays européens et le Marijuana Tax Act en 1937 aux Etats-Unis. Il disparaît alors complètement des Pharmacopées et sa consommation devient illégale.

La France classe le cannabis comme « substance stupéfiante dépourvue d'effets thérapeutiques » par arrêté le 22 février 1990. Or à cette date on

dispose déjà de données cliniques et de quelques données pharmacologiques laissant supposer de réelles propriétés thérapeutiques. Depuis trois ou quatre ans, un assouplissement législatif facilite les recherches et permet d'ouvrir des études cliniques d'ampleur suffisante pour une évaluation de qualité. En marge des études cliniques, l'accès médical au cannabis est déjà possible dans un certain nombre de pays.

Trois conventions internationales ont été établies en 1961, 1971 et 1988, pour lutter contre le trafic de stupéfiants. La convention de 1988 fut extrêmement répressive, puisqu'elle sanctionna la détention ou l'achat de drogue pour usage personnel sans aucune distinction entre les drogues dites dures, comme l'héroïne ou la cocaïne, et les drogues dites douces comme le cannabis et ses dérivés. Un très grand nombre de pays, dont les membres de l'Union Européenne, a signé cette convention. Depuis les années 2000, le Canada et plusieurs autres pays ont initié la distinction entre l'usage médical du cannabis et la possession simple de cannabis.

Certains états des Etats-Unis comme la Californie autorisaient la consommation de cannabis pour les patients atteints de SIDA ou de cancer. En juin 2005, une décision au niveau fédéral s'opposa à cette politique, puisque la Cour suprême a condamné cette exception en jugeant, à l'unanimité, que la loi sur les stupéfiants s'appliquait également aux malades. La justice américaine estime que les éventuelles vertus de cette substance ne sont pas suffisamment avérées pour justifier une exception [7].

Dans la plupart des pays de l'Union Européenne, le simple usage du cannabis n'est pas pénalisé. En revanche, la possession, la culture et bien évidemment le trafic représentent des infractions plus ou moins lourdement sanctionnées. Dans les faits, la possession d'une faible quantité de cannabis exclusivement

destinée à la consommation personnelle et occasionnelle ne mérite pas de sanction pénale dès lors qu'elle ne présente pas de danger pour les tiers [8].

Une législation plus souple est appliquée en Espagne puisque depuis 2006 la vente de graines est désormais autorisée, de même que la culture de plans de cannabis dans un lieu privé. Depuis la fin de années 1990, le cannabis médical est en phase de légalisation et les tribunaux espagnols font la différence entre l'usage récréatif et l'usage médical de la plante. Depuis 2005, certaines pharmacies de Catalogne distribuent du cannabis à usage thérapeutique dans des indications telles que certaines douleurs chroniques, les vomissements dus aux chimiothérapies ou encore l'anorexie chez des patients en fin de vie [9].

La législation française fait partie des plus sévères puisqu'elle interdit la production, la détention, la vente et l'usage. Elle se démarque surtout par des peines très sévères entraînant une application approximative de la loi puisque les condamnations encourues sont rarement prononcées et exécutées.

Enfin, aux Pays-Bas l'usage et la revente de cannabis sont autorisés mais non légalisés. Les « coffee shops » sont des magasins dédiés à ce commerce.

### **3. Modes de préparation**

Les différents modes de préparation de la plante déterminent les dénominations du produit fini :

- l'herbe, ou *marijuana*, correspond aux feuilles et aux sommités fleuries séchées. La teneur en  $\Delta^9$ -THC varie de 2 à 22 %, avec une moyenne de 8%.
- La résine, connue sous le nom de *shit* ou *hashisch*, se présente sous forme de barrettes. Son aspect varie selon l'origine : marron et solide

pour le Maroc, rouge pour le Liban et noir et malléable pour l'Afghanistan. La concentration en  $\Delta^9$ -THC varie selon le pays d'origine, de 8 à 31 % (en moyenne 10%). Les produits associés à la résine dans la fabrication des barrettes sont peu décrits et pourraient présenter une toxicité non négligeable (colorants, paraffine, excréments d'animaux, huile de vidange...)

- L'huile résulte de l'extraction de la résine par de l'alcool à 90° suivie d'une évaporation. C'est un liquide visqueux brun-vert à noirâtre qui contient 60 à 80 % de THC et provoque des effets hallucinogènes importants [10].

#### **4. Le cannabis : effets induits par la consommation**

##### 4.1 Effets sur les fonctions cognitives et psychomotrices

Les perturbations neuropsychiques engendrées par la consommation de cannabis sont dues au principe actif : le  $\Delta^9$ -THC. Ces effets apparaissent 15 à 20 minutes après l'inhalation, voire un peu plus tard pour des consommateurs réguliers, et peuvent durer plusieurs heures. L'administration orale de cannabis retarde les effets entre 4 à 6 heures.

Classiquement, on observe deux phases distinctes [11]. L'ivresse cannabique caractérisée par une sensation de bien-être durant laquelle le sujet est euphorique, relaxé. L'hyperactivité et l'état confusionnel s'installent et impliquent :

- Une acuité sensorielle accrue,
- Des troubles de l'idéation,
- Une hilarité inappropriée,

- Une désorientation spatio-temporelle avec une difficulté à apprécier les distances et le temps écoulé,
- Des troubles mnésiques avec diminution de la mémoire récente qui peut perdurer jusqu'à 7 jours,
- Une altération de la coordination motrice, des troubles de l'équilibre,
- Une augmentation du temps de réaction,
- De l'anxiété chez certaines personnes,
- A fortes doses, des hallucinations, voire un délire.

Après la phase d'euphorie vient une phase de sédation pouvant aller jusqu'à la léthargie. Le sujet est totalement inactif et garde le souvenir du plaisir qu'il a ressenti précédemment.

Les effets comportementaux du cannabis dépendent des doses absorbées et du sujet lui-même car il existe une grande diversité dans le tableau clinique en fonction de la personnalité de chaque individu.

Les études mettent donc en évidence l'altération des performances psychomotrices due aux troubles de l'attention, de la coordination et à l'allongement du temps de réaction.

Les perturbations psychomotrices associées à la prise de cannabis limitent la capacité des individus dans leur efficacité ainsi que dans la et leur sécurité. Conduire un véhicule revient alors à une mise en danger de soi et d'autrui.

Dans le cas d'un usage chronique, les effets psychiques du cannabis peuvent s'avérer plus graves, en particulier sur terrain favorable [10]. Des troubles psychiques importants ont été décrits :

- Crises d'angoisse aiguës, attaques de panique, qui entraînent souvent l'arrêt spontané de la consommation,

- Syndrome amotivationnel : il se manifeste par un déficit des activités professionnelles ou scolaires, une désinsertion sociale, des troubles du fonctionnement intellectuel, des difficultés attentionnelles et mnésiques, une pauvreté idéatoire, une indifférence affective et un rétrécissement de la vie relationnelle,
- Psychoses cannabiques à type de syndrome confusionnel aigu, de troubles psychotiques aigus ou de syndrome schizophréniforme. Les consommateurs réguliers de cannabis auraient 4 fois plus de risques de développer une schizophrénie que le reste de la population.

## 4.2 Effets somatiques de la consommation de cannabis

### 4.2.1 Signes cliniques aigus

- Système cardiovasculaire

Au niveau cardiovasculaire, la fréquence et le débit cardiaques augmentent, des palpitations peuvent apparaître. La pression artérielle peut être modérément augmentée. Cependant, la vasodilatation périphérique peut expliquer la survenue fréquente d'hypotension orthostatique, d'hypersudation ou de céphalées.

- Système respiratoire

D'un point de vue bronchopulmonaire, le  $\Delta^9$ -THC inhalé provoque une bronchodilatation immédiate et transitoire. Il s'en suit une inflammation bronchique se traduisant par une toux.

- Système oculaire

On observe également une hyperhémie conjonctivale (« yeux rouges ») causée par une vasodilatation et une irritation conjonctivales. La

consommation massive peut entraîner une mydriase. Dans de rares cas, un nystagmus et une photophobie sont rapportés.

- Système digestif

On note également une augmentation de l'appétit, une sécheresse buccale due à la diminution de la sécrétion salivaire, ainsi que des troubles digestifs dus à une réduction de la motricité intestinale. Une prise importante de cannabis peut entraîner des vomissements et des diarrhées.

Des cas de rétention vésicale d'urine, de réactions anaphylactoïdes et de réactions cutanées ont également été observés. L'ensemble de ces effets se manifestent principalement lors des premières prises.

#### 4.2.2 Effets cliniques d'une consommation chronique

Les effets somatiques apparaissant après un usage chronique de cannabis peuvent être dus non seulement au  $\Delta^9$ -THC mais également à d'autres substances contenues dans les produits fumés ou ingérés (autres constituants de la plante, produits dérivés de la combustion, produits de coupage). Ceci rend difficile l'évaluation de la toxicité chronique du  $\Delta^9$ -THC ou du cannabis. De nombreuses études ont été réalisées in vitro et in vivo chez l'animal mais l'extrapolation à l'homme reste délicate du fait des différences de physiologie. Les études réalisées chez l'homme sont quant à elles très contradictoires, il n'est donc pas possible à ce jour d'affirmer les effets chroniques du cannabis. La consommation chronique de cannabis provoque des phénomènes de tolérance pharmacodynamique ou accoutumance. L'intensité des effets agréables et de certains effets indésirables est donc diminuée.

Au niveau cardiovasculaire, un ralentissement de la fréquence cardiaque peut apparaître, ainsi qu'une diminution de la fraction d'éjection systolique.

D'un point de vue respiratoire, une exposition chronique au cannabis est associée à une bronchite chronique avec toux chronique, expectoration et râles sibilants. Une laryngite chronique peut provoquer un enrouement de la voie des fumeurs. Cependant, le cannabis fumé n'altérerait pas la fonction respiratoire mesurée par spirométrie, à l'inverse du tabac.

Des perturbations endocriniennes ont été décrites chez l'animal mais elles n'ont pas été confirmées avec certitude chez l'homme. Il s'agit d'une diminution de la sécrétion de testostérone avec atrophie testiculaire, des perturbations de la production de sperme, de sa mobilité et de sa viabilité, ainsi qu'une modification du comportement sexuel [12].

Par ailleurs, les cannabinoïdes diminuent la résistance à certaines infections chez le rongeur en modifiant l'immunité cellulaire et humorale. Les travaux réalisés sur l'homme se contredisent à ce sujet, aucune certitude n'existe quant à une éventuelle diminution des défenses immunitaires chez les fumeurs de cannabis.

En outre, en ce qui concerne le risque de cancer, si le  $\Delta^9$ -THC n'est pas considéré comme cancérigène, la fumée de cannabis est quant à elle mutagène et cancérigène. Certaines données épidémiologiques précisent que la fumée de cannabis pourrait exposer les consommateurs à un risque de cancer bronchique et des voies aériennes et digestives supérieures. Une cigarette de cannabis contient 4 à 5 fois plus de goudrons qu'une cigarette de tabac et son mode de consommation (inhalation profonde et prolongée) favorise les dépôts pulmonaires. Les effets bronchodilatateurs du  $\Delta^9$ -THC pourraient être un facteur supplémentaire, en favorisant la rétention des goudrons au niveau des voies aériennes.

## 5. Pharmacologie des cannabinoïdes

Au début des années 90, l'identification d'un récepteur spécifique au tétrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC), composant psychoactif du cannabis, fut la première étape de la découverte d'un système de signalisation : le système endocannabinoïde. En effet, le récepteur du THC n'est pas apparu au cours de l'évolution des espèces dans la perspective que les êtres vivants s'adonnent un jour à la consommation de cannabis. Il s'agit en réalité de récepteurs de substances endogènes dont le THC vient mimer les effets.

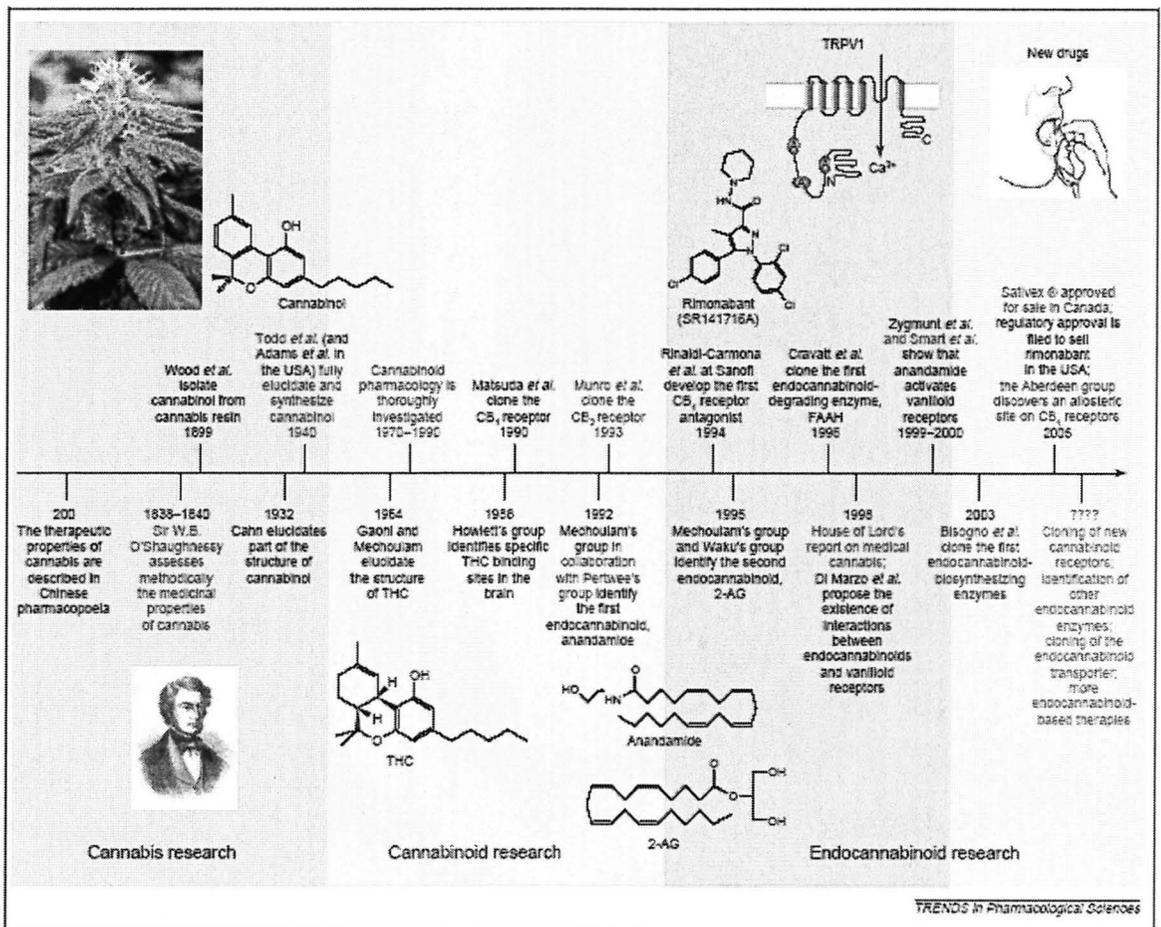


Figure 2 : Événements majeurs de l'histoire de la recherche sur le cannabis et le système endocannabinoïde [13].

## 5.1 Les récepteurs aux cannabinoïdes

Deux types de récepteurs ont été caractérisés : CB1, isolé en 1990 à partir du cerveau de rat [14] et CB2, isolé en 1993 à partir de cellules myélocytaires HL60 [15]. Un variant de CB1 a été mis en évidence. CB1a est plus court du côté N-terminal mais présente 98% d'homologie avec CB1, ainsi que la même distribution et la même pharmacologie.

Certaines données expérimentales suggèrent l'existence d'autres « sous-types » de récepteurs aux cannabinoïdes, tant au niveau du système nerveux central qu'en périphérie. Le récepteur couplé à une protéine G GPR55 (GPR « orphelin ») pourrait être l'un d'eux [16].

### 5.1.1 Localisation des récepteurs

Les récepteurs CB1 sont principalement présents dans le système nerveux central et périphérique. Ils sont parmi les récepteurs couplés à une protéine G les plus nombreux du cerveau.

Leur distribution dans le système nerveux central a été initialement étudiée par des techniques de liaison d'agonistes et d'antagonistes radioactifs, d'hybridation *in situ* et par immunohistochimie photonique et électronique à l'aide d'anticorps spécifiques.

Globalement, la répartition des récepteurs CB1 dans le système nerveux rend bien compte de la plupart des effets cliniques observés après absorption de cannabis ou de  $\Delta^9$ -THC (tableau 1).

Tableau 1 : Principales localisations des récepteurs CB1 dans le système nerveux central et effets pharmacologiques corrélés, modifié d'après [17]

Structures	Présence des CB1	Conséquences physiologiques
Cortex cérébral	++	Effets cognitifs
Noyaux de la base	++	Effets locomoteurs
Hippocampe	++	Effets cognitifs (inhibition mémoire à court terme) et action antiépileptique
Système limbique (noyau accumbens, amygdale)	+	Effets émotionnels, motivation
Thalamus/Hypothalamus	+	Effets endocriniens et antinociceptifs
Aire périaqueducale grise	+	Effets antinociceptifs
Cervelet	++	Effets moteurs (équilibre)
Tronc cérébral	-	Pas de mortalité aiguë

++ : abondante ; + : intermédiaire ; - : faible ou nulle

En effet, les zones du système nerveux central contenant le plus grand nombre de récepteurs CB1 sont :

- des zones impliquées dans le contrôle du mouvement et de la coordination motrice : la couche moléculaire du cervelet et les ganglions de la base (noyau caudé-putamen, globus pallidus, substance noire réticulata et compacta, noyaux entéropédunculaires),
- des zones responsables de l'intégration sensorielle et de la cognition qui sont différentes régions du cortex cérébral : cortex cingulaire, cortex frontal et pariétal,
- des zones appartenant au système limbique régissant les événements émotionnels, notamment l'amygdale et le noyau accumbens,
- des zones impliquées dans les phénomènes de mémorisation : le cortex et l'hippocampe,
- le système thalamocortical qui serait lié aux perturbations sensorielles et à certaines propriétés analgésiques du cannabis,

- le système hypothalamo-hypophysaire, ce qui explique les effets endocriniens du  $\Delta^9$ -THC
- des zones contrôlant la transmission nociceptive ascendante comme l'aire périacqueducale, ce qui explique les pouvoirs antinociceptifs des cannabinoïdes.

A l'inverse, les récepteurs CB1 sont peu présents au niveau des zones du tronc cérébral contrôlant les fonctions cardiovasculaires et respiratoires, ce qui pourrait justifier l'absence de mortalité aigüe engendrée par de fortes doses de  $\Delta^9$ -THC ou d'autres cannabinoïdes.

De nombreux organes en sont également pourvus : le tube digestif, le foie, les adipocytes, les muscles, la vessie, la prostate, les poumons, le cœur et les vaisseaux, la rétine, l'utérus ou encore les gonades et les macrophages. Le niveau d'expression des CB1 dans ces différents tissus est nettement plus faible que dans les structures nerveuses.

La principale fonction neurochimique de ces récepteurs CB1 paraît résider dans l'inhibition de la libération de divers neuromédiateurs. Ils sont présents sur tous les types de neurones, mais leur expression est plus marquée au niveau des neurones GABAergiques (impliqués dans la transmission synaptique dite « inhibitrice »). Les récepteurs CB1 sont également exprimés par des neurones glutamatergiques (transmission synaptique « excitatrice »), peptidergiques (système des peptides opioïdes endogènes...), cholinergiques et catécholaminergiques.

La stimulation des récepteurs CB1 entraîne donc une mise sous silence transitoire et réversible des neurones et synapses exprimant ces récepteurs. La transmission synaptique est donc régulée de manière fine et transitoire par le système endocannabinoïde.

Les récepteurs CB2 sont complètement absents du système nerveux central. Ils ont été retrouvés au niveau des différents éléments du système immunitaire : la rate, les ganglions lymphatiques, les amygdales, le thymus, les lymphocytes B, les lymphocytes T, les mastocytes et les macrophages [18]. Les recherches concernant le récepteur CB2 sont à un stade nettement moins avancé que celles concernant le récepteur CB1. Leur distribution respective laisse apparaître que CB1 joue un rôle dans les effets psychotropes des cannabinoïdes tandis que CB2 est plutôt impliqué dans les effets immunomodulateurs de ces derniers. Ils provoquent en effet la libération de cytokines responsables de la réaction inflammatoire et de la régulation du système immunitaire.

### 5.1.2 Structure des récepteurs

Ils présentent tous deux le même type d'organisation structurale. Ce sont des récepteurs transmembranaires à sept hélices, associés à des protéines G. Ils comportent plusieurs sites potentiels de glycosylation dans la région N-terminale extracellulaire et des sites de phosphorylation dans la région C-terminale intra-cellulaire [19].

Les cannabinoïdes se lient de manière stéréosélective et réversible. Les régions extra-cellulaires et transmembranaires définissent la conformation du site de liaison.

Au niveau de certaines cellules, le nombre de récepteurs CB1 présents est largement supérieur au nombre qu'il suffirait de stimuler pour obtenir une réponse maximale. On parle de « récepteurs de réserve » [20]. Cette configuration a plusieurs conséquences (figure 3):

- la courbe exprimant l'occupation des récepteurs par un ligand agoniste ne se superpose pas à la courbe dose-effet.
- une faible proportion de récepteurs occupés suffit à développer l'effet maximum, donc une faible concentration de ligand suffit. La synapse est donc très sensible.
- de très fortes concentrations d'antagoniste sont nécessaires pour annuler l'effet induit par une faible concentration d'un ligand agoniste.
- la stimulation intense et durable de ces récepteurs peut entraîner leur désensibilisation mais n'atteindra pas significativement le pool de récepteurs qu'il suffit de stimuler pour être actif. Le phénomène de tolérance ne s'installe donc pas, même après de longues expositions à l'agoniste.

Au niveau de l'hippocampe, les récepteurs CB1 illustrent bien ce mode de fonctionnement. Dans cette structure, la stimulation de seulement un pour mille des récepteurs CB1 est nécessaire pour diminuer la libération d'acétylcholine de moitié. Ceci se traduit cliniquement par une perturbation des performances mnésiques et cognitives pour de très faibles doses de THC. En outre, de fortes concentrations d'un antagoniste CB1 seraient nécessaires pour annuler ces perturbations. Enfin, une tolérance à ces perturbations ne devrait pas s'installer, malgré des expositions intenses et durables.

A l'inverse, dans les cellules où il n'existe pas de récepteurs de réserve, la courbe d'occupation des récepteurs se superpose à la courbe effet-dose. De plus faibles doses d'antagoniste sont nécessaires pour contrer l'effet de l'agoniste. Suite à une longue exposition, les récepteurs CB1 se désensibilisent, ce qui conduit à une réduction de la réponse à l'agoniste et à un phénomène de tolérance. Des troubles que la consommation de cannabis apaisait peuvent alors se manifester à nouveau. Ce phénomène pourrait

expliquer l'apparition ou la réapparition des troubles anxieux et/ou dépressifs qui surviennent souvent chez les toxicomanes au cannabis.

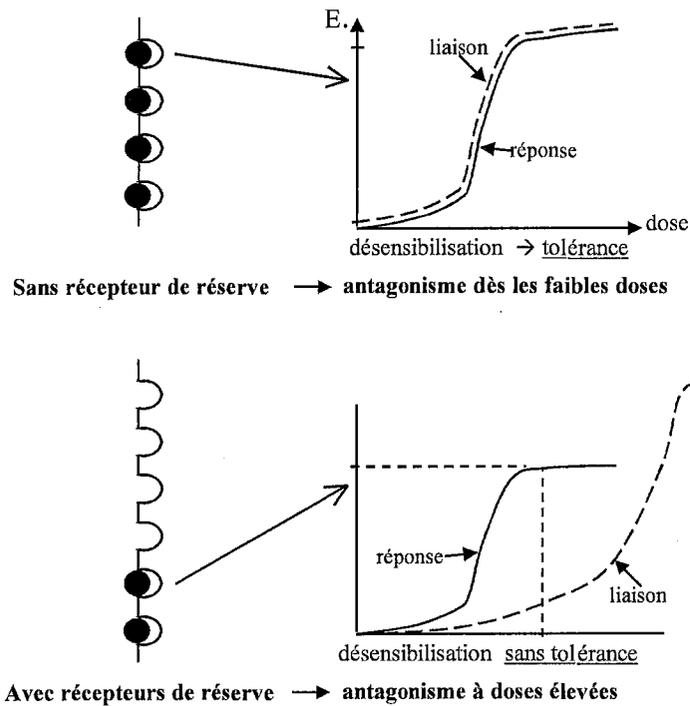


Figure 3 : Relations entre le pourcentage d'occupation des récepteurs par le THC et l'intensité de l'effet E dans un système dépourvu (partie supérieure) ou comprenant (partie inférieure) des récepteurs de réserve [20]

## 5.2 Les ligands cannabinoïdes

### 5.2.1 Les ligands naturels ou phytocannabinoïdes

Il en existe plus d'une soixantaine, on les retrouve dans la plante *Cannabis sativa*. Ce sont des composés d'hydrocarbonnés aromatiques intégrant de l'oxygène. A la différence de la majorité des autres drogues (opiacés, cocaïne, caféine et nicotine), ce ne sont pas des alcaloïdes puisqu'ils ne comportent pas d'atome d'azote.

Les plus importants sont le  $\Delta^9$ -THC, le  $\Delta^8$ -THC, le cannabinoïde (CBN), et le cannabidiol (CBD).

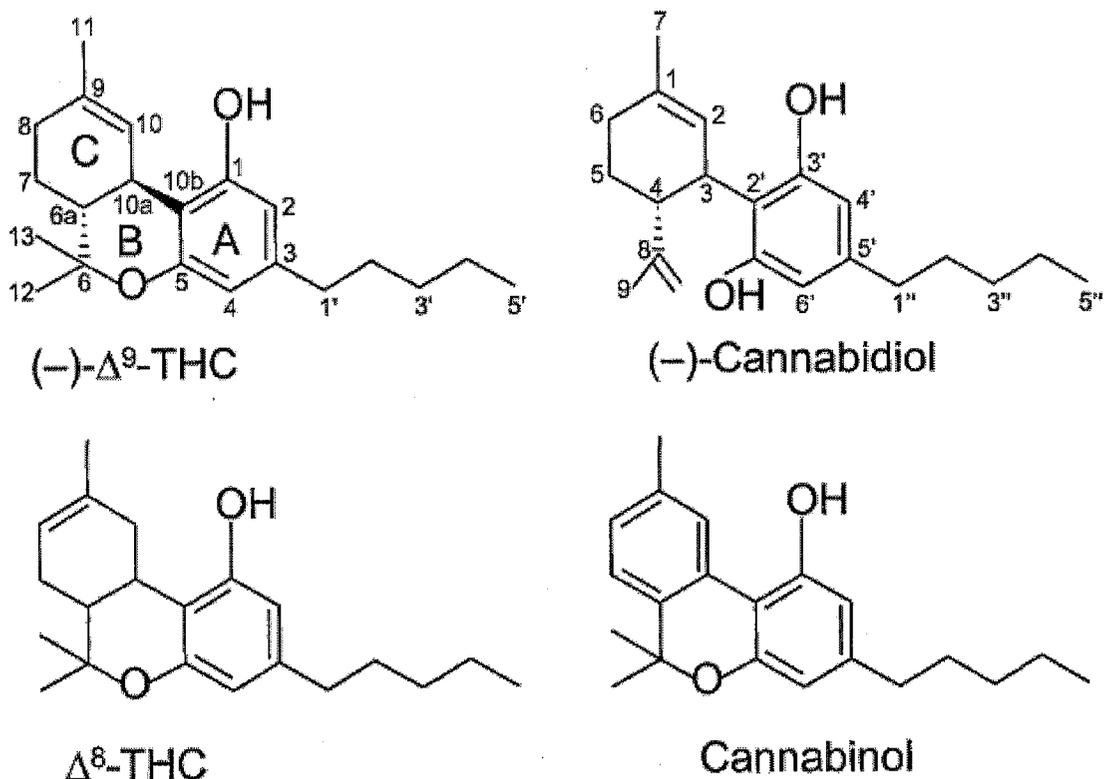


Figure 4 : Structure de quatre phytocannabinoïdes [21]

Le  $\Delta^9$ -THC est essentiellement responsable des propriétés pharmacologiques et psychoactives du cannabis. Sa structure est tricyclique, dérivée du benzopyrane. Ce principe actif a été caractérisé par Mechoulam et Gaoni en 1964 [22].

Le  $\Delta^9$ -THC présente une affinité équivalente pour les récepteurs CB1 et CB2, mais l'efficacité d'activation des CB2 est plus faible. Ce ligand se révèle être un agoniste partiel des récepteurs cannabinoïdes si on compare ses effets à ceux d'un agoniste synthétique très puissant CP55040. Il est important de noter que des activités antagonistes du  $\Delta^9$ -THC sur CB1 et CB2 ont été observées dans certaines conditions.

L'activité du  $\Delta^8$ -THC est similaire à celle du  $\Delta^9$ -THC.

Le cannabinoïde a d'une manière générale moins d'affinité pour les récepteurs des cannabinoïdes que le  $\Delta^9$ -THC. Quant au cannabidiol, la rupture du cycle pyrane implique une très faible affinité pour CB1 et CB2.

La pharmacocinétique du  $\Delta^9$ -THC est caractérisée par ses propriétés lipophiles. Une fois les concentrations sanguines maximales atteintes 7 à 10 minutes après le début de l'inhalation, il se distribue rapidement dans l'ensemble du tissu adipeux. Il peut persister à ce niveau jusqu'à 4 semaines après la dernière consommation.

Les voies d'élimination du  $\Delta^9$ -THC sont digestive (30 à 65%), rénale (15 à 20%), sudorale et par le lait maternel. Sa demi-vie varie de 2 à 8 jours, elle dépend de la dose fumée et de la fréquence de l'usage [10].

### 5.2.2 Les ligands synthétiques

Afin d'élucider la localisation et l'intérêt clinique des récepteurs CB1 et CB2, il était nécessaire de disposer de ligands synthétiques dotés d'une meilleure sélectivité, stabilité et efficacité que le  $\Delta^9$ -THC. Leur utilisation permet de mieux comprendre la pharmacologie des cannabinoïdes mais aussi d'améliorer la relation structure-activité en vue d'un usage thérapeutique.

Ces ligands sont agonistes ou antagonistes des récepteurs cannabinoïdes. On distingue principalement trois familles de molécules chimiquement modifiées qui se lient aux récepteurs cannabinoïdes [21] :

- les dérivés du  $\Delta^9$ -THC : HU-210 et CP-55940, agonistes très puissants de CB1 mais non spécifiques. Le CT3 et le HU 211 sont des agonistes non-psychotropes.

- les aminoalkylindoles : le dérivé le plus connu est le WIN-55212-2, agoniste de CB1 et CB2.
- les dérivées pyrazoles : le SR141716A ou rimonabant est un antagoniste sélectif de CB1, tandis que le SR144528 est sélectif de CB2.

L'étude des effets résultant de l'administration de ces antagonistes a mis en évidence une activité agoniste inverse plutôt qu'une réelle action antagoniste. Ils ne bloquent pas seulement les effets des endocannabinoïdes mais sont responsables d'effets inverses de ceux des agonistes. Cette observation permet d'envisager une tonicité basale du système endocannabinoïde [23]. La source de cette tonicité pourrait être une libération permanente d'endocannabinoïdes ou une configuration constitutionnellement active des récepteurs.

### 5.2.3 Les ligands endogènes

Comme nous venons de l'évoquer, le système endocannabinoïde comprend les récepteurs CB1 et CB2. Il intègre également leurs ligands endogènes, les protéines responsables de leur synthèse et de leur inactivation ainsi que les cibles de ces endocannabinoïdes.

La compréhension de ce système de signalisation progresse encore aujourd'hui, de nouvelles découvertes concernant la régulation, les rôles physiologiques et pathologiques des endocannabinoïdes sont publiées chaque jour dans les revues scientifiques.

Tous les endocannabinoïdes identifiés sont des dérivés (amides, esters et éthers) d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne, en particulier de l'acide arachidonique.

Le premier ligand endogène est découvert en 1992 dans le cerveau de porc, il s'agit de l'*N*-arachidonoyléthanolamine (AEA) baptisé anandamide [24].

Il est présent dans le cerveau à des concentrations comparables à celles de la dopamine ou de la sérotonine. L'anandamide est un agoniste partiel des récepteurs cannabinoïdes et l'existence d'un récepteur qui lui serait propre est une hypothèse fort probable.

Un deuxième endocannabinoïde est identifié en 1995 à partir d'un intestin de chien : le 2-arachidonoylglycérol (2-AG) [25].

En quelques années, trois candidats de plus ont été proposés dans le rôle d'agonistes aux récepteurs cannabinoïdes : le 2-arachidonoyl-glyceryl ether (noladine, 2-AGE), le *O*-arachidonoyl-ethanolamine (virhodamine) et la *N*-arachidonoyl-dopamine (NADA) [26].

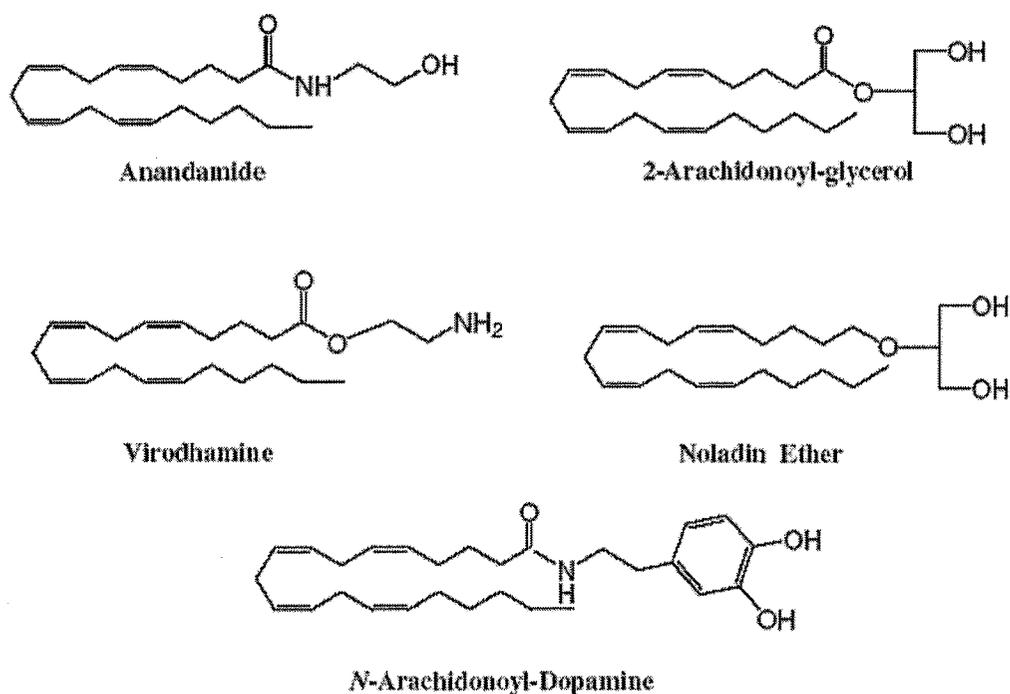


Figure 5 : Structure chimique des cinq endocannabinoïdes identifiés jusqu'à présent [27]

- *Biosynthèse*

L'anandamide est produit par l'hydrolyse de l'*N*-arachidonoyl-phosphatidyléthanolamine par une phospholipase D calcium-dépendante. Le *N*-arachidonoyl-phosphatidyléthanolamine est quant à lui synthétisé par une transacylase calcium-dépendante qui transfère un groupement acyl d'un phosphoglyceride sur l'azote du phosphatidylethanolamine [27].

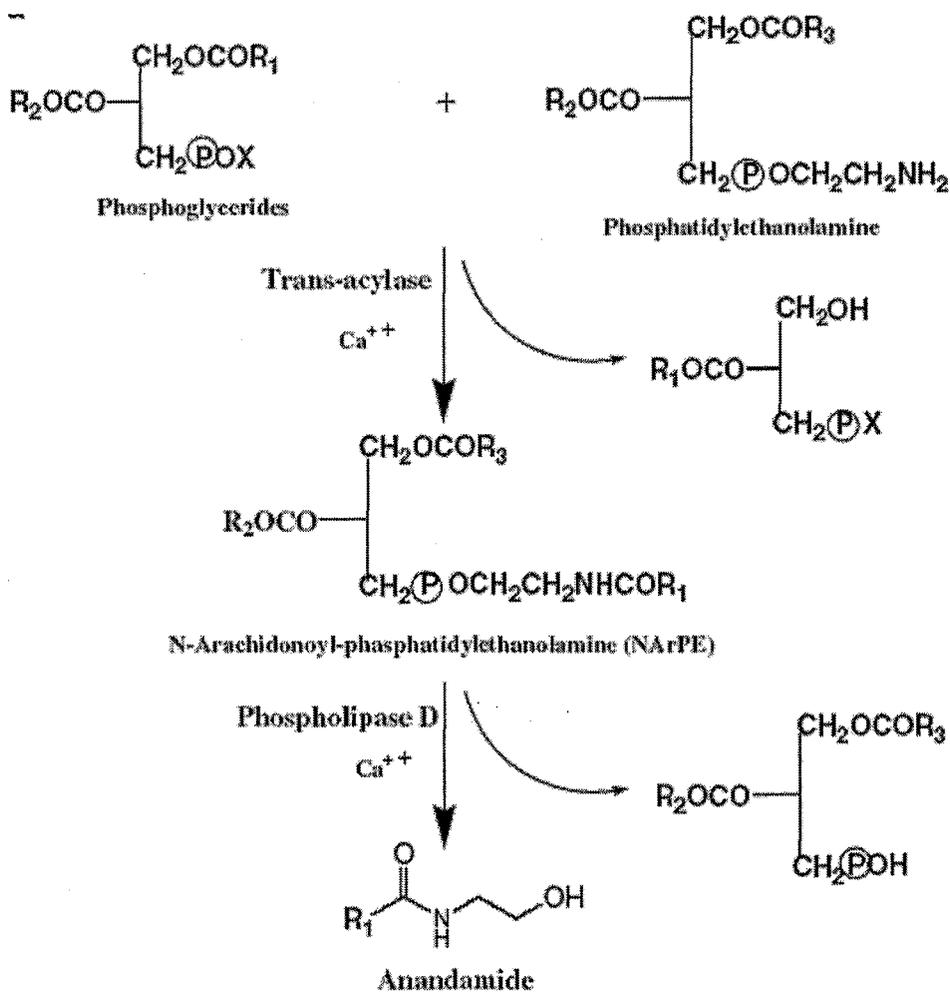


Figure 6 : Biosynthèse de l'anandamide [27]

La synthèse du 2-AG est moins bien connue que celle de l'anandamide.

La concentration basale de 2-AG dans les tissus et les cellules est généralement beaucoup plus élevée que celle d'anandamide. Cependant cette

quantité de 2-AG n'est probablement pas uniquement utilisée pour stimuler les récepteurs cannabinoïdes, le 2-AG étant au croisement de plusieurs voies métaboliques différentes, important précurseur et/ou produit de dégradation de phospho-, di- et tri-glycerides comme l'acide arachidonique.

Comme pour l'anandamide, la synthèse de 2-AG a lieu dans les neurones par dépolarisation de la membrane, elle est donc probablement calcium dépendante.

Dans la plupart des cas, le 2-AG est formé par l'hydrolyse d'un 1-acyl-2-arachidonoyl-glycerol catalysée par la diacyl-glycerol lipase (DAG lipase). Ces diacylglycerol précurseurs de 2-AG proviendraient de l'hydrolyse de phospholipides membranaires (phosphatidylinositol(4,5)-biphosphate) par une phospholipase C ou de l'hydrolyse d'acide phosphatidique (PA) par une PA phosphohydrolase [28].

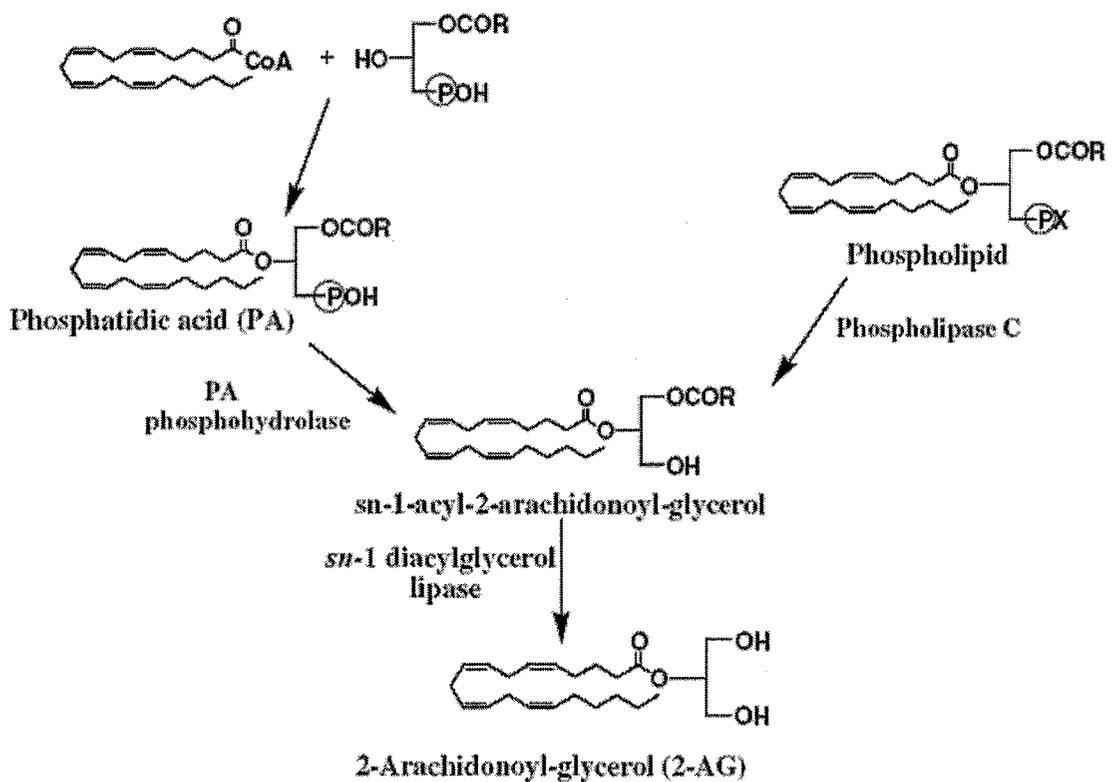


Figure 7 : Biosynthèse du 2-AG [27]

Deux isoenzymes de la DAG lipase ont été clonées. On les retrouve principalement au niveau de la membrane plasmique, elles sont activées par le calcium. L'expression des deux enzymes correspond bien au rôle attribué au 2-AG, tant au niveau de la croissance neuronale au cours de développement cérébral que dans l'inhibition de la transmission synaptique par contrôle rétrograde dans le cerveau adulte. En effet, les enzymes se situent au niveau des axones durant le développement puis au niveau post-synaptique dans les neurones adultes [29].

Les trois endocannabinoïdes plus récemment découverts, à savoir la noladine, la virodhamine et la NADA ont été moins largement étudiés, leurs voies de biosynthèses n'étant pas clairement établies.

Ces endocannabinoïdes ne sont pas stockés dans des vésicules mais sont synthétisés à la demande par hydrolyse de précurseurs lipidiques membranaires, puis libérés par diffusion. Le neurone post-synaptique élabore et libère les endocannabinoïdes en réponse aux informations qu'il reçoit du neurone présynaptique. Ces derniers vont stimuler les récepteurs CB1 présents sur le neurone présynaptique après avoir diffusé de façon rétrograde, ce qui provoque la diminution de la libération du médiateur de la synapse.

### 5.3 Régulation du signal

#### 5.3.1 Recapture cellulaire

Les endocannabinoïdes sont rapidement éliminés du milieu extracellulaire où se situent leurs cibles moléculaires. Etant de nature lipophile, ils sont capables de diffuser à travers la membrane plasmique si leur concentration dans le milieu extracellulaire est supérieure à leur concentration intracellulaire. Pour être rapide, ce processus doit être facilité par des mécanismes contrôlables et sélectifs comme une protéine de transport membranaire ou un système

enzymatique intracellulaire capable de réduire rapidement la concentration des endocannabinoïdes à l'intérieur de la cellule. AEA et 2-AG seraient recaptés par les cellules grâce à un transport facilité sélectif, saturable, dépendant de la température et indépendant du Na<sup>+</sup> appelé « transporteur membranaire de l'anandamide »[30], puis « transporteur membranaire des endocannabinoïdes » ou EMT puisqu'il ne serait pas spécifique à l'anandamide.

L'EMT n'ayant pas été isolé jusqu'à présent, son existence reste une hypothèse non prouvée. Cependant les données récentes concernant la recapture des endocannabinoïdes suggèrent fortement l'existence d'un transporteur, en parallèle avec une dégradation enzymatique intracellulaire facilitant la diffusion passive.

### 5.3.3 Hydrolyse

L'hydrolyse de l'anandamide et du 2-AG est catalysée par une enzyme intracellulaire isolée d'un foie de rat : la « fatty acid amide hydrolase » ou FAAH [31]. Elle transforme l'anandamide en acide arachidonique et ethanolamine, tandis que le 2-AG devient de l'acide arachidonique et du glycerol. Cet enzyme a un pH optimal alcalin, elle est trouvée dans les membranes microsomales et mitochondriales [32]. La région promoteur du gène de la FAAH a été identifiée et semble être stimulée par la progestérone et la leptine. Elle paraît inhibée par les oestrogènes et les glucocorticoïdes.

Les concentrations en 2-AG ne sont pas plus élevées chez des souris « knockout » pour le gène de la FAAH, ce qui suggère l'existence d'autres hydrolases pour la dégradation du 2-AG, des monoacylglycerol lipases (MAGLs). Comme la FAAH, la MAGL est exprimée dans les régions du cerveau de rat qui présentent une forte densité de récepteurs CB1, comme

l'hippocampe. Cependant, à l'inverse de la FAAH, elle se situe au niveau du neurone présynaptique, coexprimée avec les récepteurs CB1. La MAGL du rat interviendrait ainsi dans la dégradation du pool de 2-AG impliqué dans le contrôle rétrograde du signal endocannabinoïde [13].

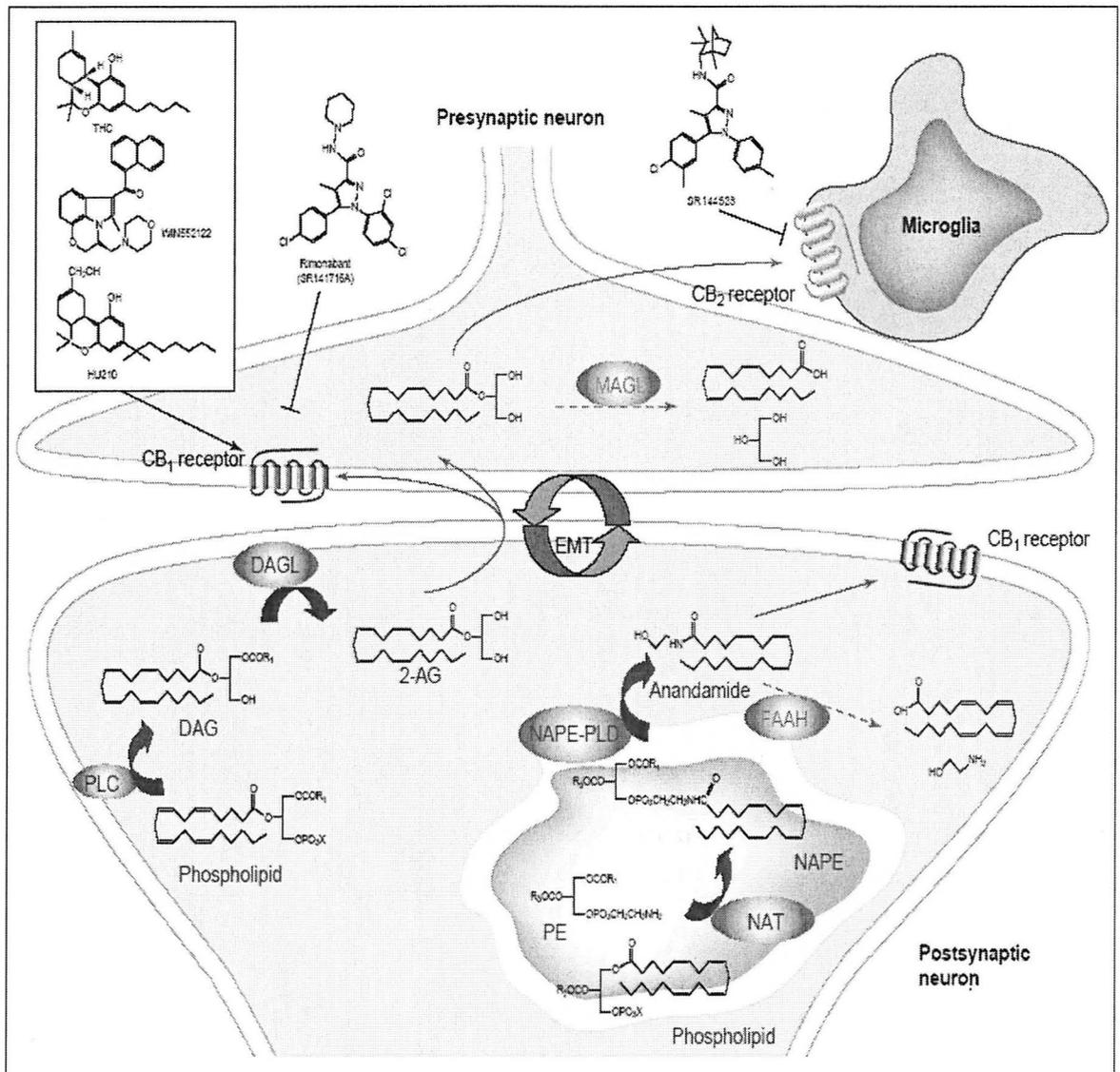


Figure 8 : Le système endocannabinoïde dans le cerveau [13]

WIN552122 et HU210 sont des agonistes synthétiques de CB1, le rimonabant est un antagoniste de CB1 et SR144528 est un antagoniste de CB2. PLC = phospholipase C, DAG = diacylglycerol, DAGL = diacylglycerol lipase, EMT = transporteur membranaire des endocannabinoïdes, MAGL = monoacylglycerol lipase, PE = phosphatidylethanolamine, NAT = N-acyl-transferase, NAPE = N-arachidonoylphosphatidylethanolamine, PLD = phospholipase D, FAAH = fatty acid amide hydrolase.

### 5.3.3 Estérification et oxydation

A la différence de l'anandamide, le 2-AG peut être estérifié directement en phosphoglycérides par phosphorylation et/ou acylation de ses deux groupements hydroxyle libres.

L'inactivation de la noladine se fait également par estérification, le groupement éther ne pouvant pas être hydrolysé enzymatiquement (figure 9).

L'oxydation enzymatique du groupement arachidonoyl des endocannabinoïdes est catalysée par des lipoxygénases, cyclooxygénase-2 et des cytochrome p450 oxydases, enzymes de la synthèse des prostaglandines. La NADA et la noladine n'étant pas sensibles à l'hydrolyse enzymatique, cette voie est essentielle à leur dégradation. Ces enzymes transforment l'anandamide et le 2-AG en prostaglandines éthanolamides correspondants (prostamides).

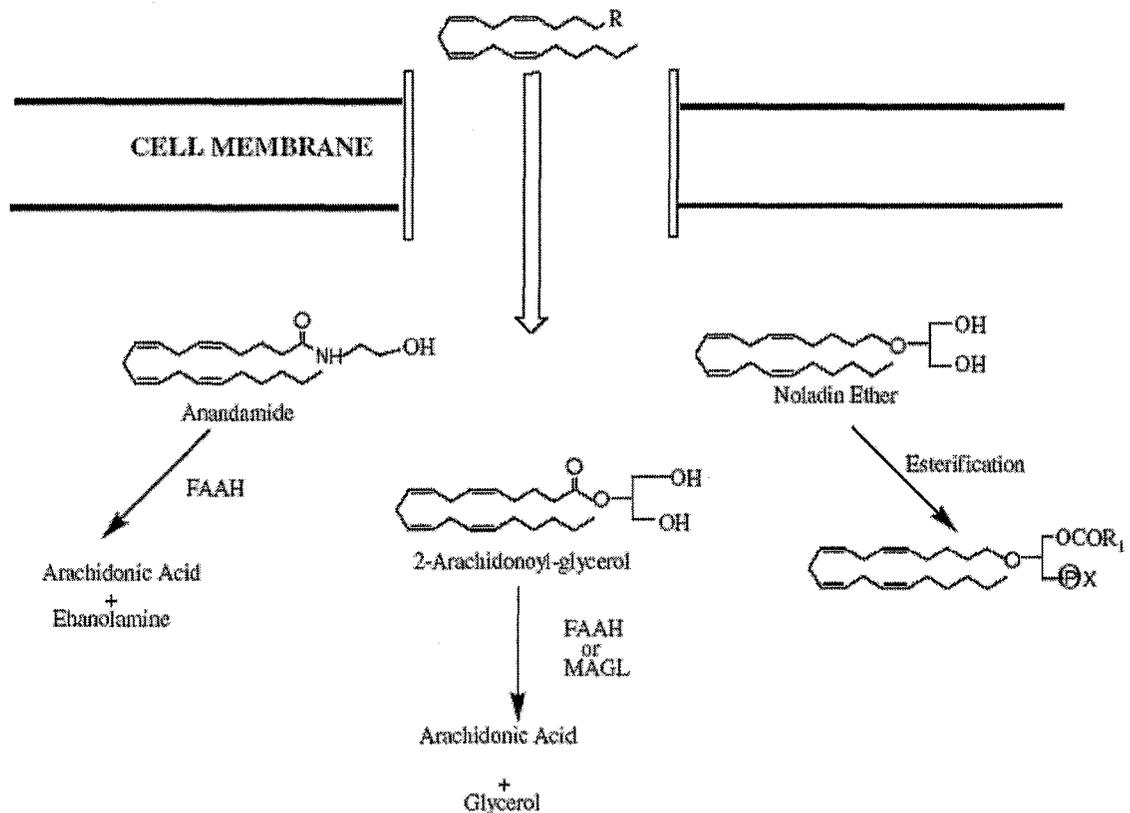


Figure 9 : Inactivation de l'anandamide, du 2-AG et de la noladine [27]

## 5.4 Mécanismes de transmission du signal

Par définition les endocannabinoïdes agissent sur les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2.

L'anandamide, le NADA et le 2-AGE sont plus sélectifs de CB1, la virodhamine semble plus affine de CB2 et le 2-AG stimule les deux récepteurs de façon équivalente.

La fixation des endocannabinoïdes sur les deux récepteurs provoque la formation d'un signal transmis par couplage des récepteurs à des protéines G de type Gi ou Go. Il semble que CB1 puisse se coupler aux deux types de protéines Go et Gi, alors que CB2 se couplerait préférentiellement à Go.

L'activation des récepteurs cannabinoïdes agit principalement sur trois grandes voies de signalisation intracellulaires : l'adénylate cyclase, la voie des protéines kinases activées par des agents mitogènes (MAP kinases) et les canaux ioniques. Le signal induit par l'activation des récepteurs CB1 et CB2 est simultanément inhibiteur et activateur, la prévalence de chacune des composantes dépendant du type de cellule.

### **Inhibition de l'adénylate cyclase**

L'adénylate cyclase est l'enzyme catalysant la formation d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC), l'un des principaux seconds messagers intracellulaires. Cette inhibition enzymatique entraîne une diminution de la quantité intracellulaire d'AMPC, et ainsi une inhibition de la protéine kinase A (PKA) et une augmentation des protéines phosphorylées en tyrosine comme la protéine kinase FAK (focal adhesion kinase). L'inhibition de l'adénylate cyclase est réversible, dose-dépendante et médiée par une protéine G de type  $G_{i/o}$ .

Cette voie de signalisation, activée essentiellement au niveau des cellules nerveuses, est à l'origine de l'inhibition des canaux calciques sensibles au voltage de type N, L et Q, de l'activation des canaux potassiques ainsi que de l'augmentation de la phosphorylation des protéines et de la mobilisation intracellulaire du calcium. La modulation des canaux ioniques serait responsable de l'inhibition de la libération des neurotransmetteurs par les cannabinoïdes à partir des terminaisons nerveuses et conduit donc à une inhibition de l'excitabilité neuronale.

### **Action sur les canaux ioniques**

Les protéines G peuvent également coupler les récepteurs aux canaux ioniques. Cet effet concerne uniquement les récepteurs CB1. Ce dernier inhiberait des canaux calciques sensibles au voltage de type N, L et Q/P. Ces effets sont relativement lents (quelques minutes), réversibles et indépendants de l'inhibition de l'adénylate cyclase. Ces canaux calciques sont localisés essentiellement au niveau présynaptique (tout comme les récepteurs CB1) et sont impliqués dans le contrôle de la libération des neurotransmetteurs.

La fixation d'endocannabinoïdes sur CB1 entraînerait une stimulation des canaux potassiques de la rectification entrante. Le signal est transmis par une protéine G de type  $G_{i/o}$ . Il est dépendant de l'état de phosphorylation du récepteur CB1 par la protéine kinase C, au niveau de la sérine 317 de la troisième boucle intracellulaire du récepteur. Cet effet est indépendant de l'inhibition de l'adénylate cyclase provoquée par l'activation du récepteur CB1.

D'autre part, l'activation des CB1 module, d'une manière dose-dépendante, la sensibilité au voltage des canaux potassiques à inactivation rapide de type A. La sensibilité au voltage se développe alors pour des valeurs du potentiel

de membrane plus positives. Cet effet est médié par une protéine G de type  $G_{i/o}$  et se trouve dépendant de l'inhibition de l'adénylate cyclase et donc de l'inhibition de la protéine kinase A.

Ces actions sur la perméabilité des canaux ioniques aboutissent à une réduction de la transmission synaptique : l'inhibition de canaux calciques présynaptiques entraîne une diminution importante de la libération des neurotransmetteurs, et les effets sur les courants potassiques tendent à réduire la durée du potentiel d'action.

### **Activation de la voie des MAP kinases**

Les MAP kinases jouent un rôle clef dans les processus de différenciation morphologique et de survie neuronale. Les cannabinoïdes sont capables d'activer cette voie de signalisation et en particulier ERK1/2 (Extracellular signal-related protein kinase). Cette protéine kinase est impliquée dans la régulation de l'expression des gènes et de la synthèse protéique. Cet effet est dose-dépendant et indépendant de l'inhibition de l'adénylate cyclase.

Toujours indépendamment de l'AMPc, mais via un couplage à une protéine  $G_{i/o}$ , les récepteurs CB1 et CB2 activent d'autres voies de signalisation :

- Jun (c-Jun N-terminal) kinase (JNK) et p38-kinase : kinases impliquées dans la régulation de l'expression des gènes ainsi que dans le processus de mort cellulaire par apoptose.
- Akt ou protéine kinase B : kinase impliquée dans la survie cellulaire principalement, et dans la régulation du métabolisme du glucose
- La voie de  $NF_{\kappa}B$  (Nuclear Factor Kappa B) impliquée dans l'inflammation.
- Augmentation de la production de médiateurs tels que les céramides.

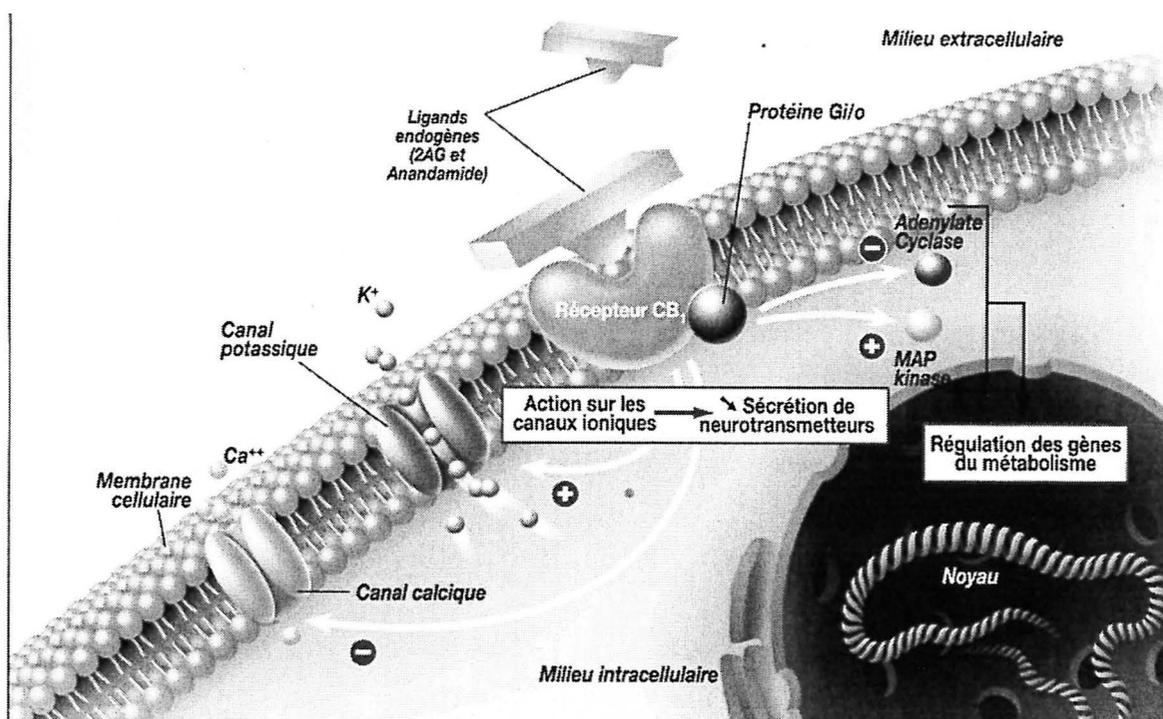


Figure 10 : Signalisation intracellulaire des récepteurs aux cannabinoïdes [33]

La diminution de la concentration intracellulaire en  $\text{Ca}^{2+}$  entraîne une baisse de la libération de neurotransmetteurs ; parallèlement, l'augmentation de la concentration intracellulaire en  $\text{K}^{+}$  s'accompagne d'une diminution de l'excitabilité cellulaire ou de la transmission d'un potentiel d'action.

L'ensemble de ces voies de transduction est impliqué dans le contrôle de la viabilité ou de la mort cellulaire, notamment au cours des processus de prolifération et de croissance tumorale. Ces cascades intracellulaires modifient également l'activité de facteurs de transcription tels que CREB (cAMP response element-binding) ou EGR1 (early growth response gene-1). Ils contrôlent directement l'expression de plusieurs gènes impliqués dans le métabolisme. La production des protéines codées par ces gènes se retrouve ainsi augmentée ou diminuée, ce qui modifie le métabolisme de l'organisme. D'autre part, CB1 et CB2 activent l'échangeur  $\text{Na}^{+}/\text{H}^{+}$  de type 1, jouant ainsi un rôle éventuel dans la protection des cellules nerveuses face aux variations de pH intracellulaire.

A l'état basal, le système endocannabinoïde présente une activité extrêmement faible. Seules des conditions physiologiques particulières telles que la privation alimentaire ou la présence de nourriture vont activer ce système.

Nous venons d'étudier les effets de l'anandamide sur les récepteurs CB1 et les cascades de signalisation qui en découlent. Mais il faut savoir que cet endocannabinoïde est également agoniste du récepteur de la capsaïcine.

Cette substance est contenue dans le piment rouge, genre *Capsicum*. Elle provoque dans un premier temps une vive douleur, puis une analgésie après un contact prolongé [34]. Le récepteur impliqué est un récepteur vanilloïde, VR1, présent à la surface des nerfs sensitifs périphériques (langue, peau, vessie par exemple) et dans le cerveau et la moelle épinière.

Il s'agit d'un récepteur-canal cationique qui, à l'état ouvert, laisse entrer dans la cellule des ions calcium et sodium créant ainsi une dépolarisation. Le site de liaison de la capsaïcine sur les récepteurs VR1 est intracellulaire. L'anandamide et la capsaïcine doivent donc dans un premier temps franchir la membrane plasmique.

A l'inverse de la situation décrite pour CB1, l'AMT facilite l'action de l'anandamide sur les VR1 au lieu de mettre fin au signal. Cependant, de la même façon que pour CB1, l'activité biologique de l'anandamide sur le VR1 est limitée par son hydrolyse enzymatique catalysée par la FAAH [35].

## 6. Systeme endocannabinoïde et physiopathologie

De nombreuses pathologies pourraient être dues à une stimulation excessive de la synthèse des endocannabinoïdes ou à une diminution de leur dégradation, provoquant une hyperactivation permanente des récepteurs CB [36].

### 6.1 Troubles métaboliques

Le rôle du système endocannabinoïde au niveau de l'équilibre énergétique permet d'envisager son implication dans des situations d'obésité ou de diabète.

- Au niveau du cerveau...

Une des nombreuses propriétés pharmacologiques du cannabis est d'augmenter l'appétit, cette propriété est utilisée dans des spécialités à base de  $\Delta^9$ -THC. On peut donc supposer que le système endocannabinoïde est impliqué dans la régulation de la prise alimentaire.

Les récepteurs CB1 sont fortement exprimés dans deux structures clés du contrôle de la prise alimentaire : l'hypothalamus et le système limbique.

Il a été observé que des modèles de souris obèses présentaient des niveaux élevés d'endocannabinoïdes au niveau de l'hypothalamus par rapport à des souris contrôle. Or l'hypothalamus régule la prise alimentaire en fonction des conditions physiologiques. Les endocannabinoïdes seraient également impliqués dans le système de régulation de la satiété par la leptine. En diminuant son effet, ils suppriment la sensation de satiété.

Au sein du système limbique, les neurones dopaminergiques contrôlent la composante motivationnelle de la nourriture. La stimulation des récepteurs CB1 engendre une augmentation de l'attractivité de la nourriture.

En agissant sur ces deux structures, les endocannabinoïdes déclenchent un comportement alimentaire dans des conditions de satiété [37].

En ce sens, il a été observé que l'administration de rimonabant (antagoniste des CB1) diminue la prise alimentaire chez des modèles d'animaux obèses .

- Au niveau du foie...

En plus de cet effet orexigène central, les endocannabinoïdes joueraient un second rôle dans la régulation du poids corporel par une action sur la lipogénèse périphérique. Cette voie de régulation impliquerait directement le foie [38]. En effet, un régime riche en graisses entraîne une augmentation de l'expression de CB1 dans le foie, ainsi qu'une augmentation de la concentration en anandamide, conséquence d'une diminution de l'activité de la FAAH. Cependant la quantité de FAAH dans le foie n'est pas modifiée par le régime, il semblerait que la dégradation de l'anandamide soit altérée par compétition au niveau de cette enzyme avec des acides gras ou d'autres molécules endogènes.

La stimulation de CB1 augmente l'expression du facteur de transcription SREBP-1c, et donc celle de ses enzymes cibles : l'acétyl-CoA carboxylase-1 (ACC1) et la fatty acid synthase (FAS), au niveau du foie [38]. L'activation de cette voie entraîne l'augmentation de la synthèse hépatique d'acides gras et de VLDL, et ainsi l'augmentation de la triglycéridémie.

- Au niveau du tractus gastro-intestinal...

L'activation du récepteur CB1 à ce niveau ralentit la motilité gastro-intestinale et augmente donc potentiellement l'absorption des aliments. Elle diminue également la production de peptides anorexigènes tels que la CCK et réduit donc la sensation de satiété [39]

- Au niveau du tissu adipeux...

Les récepteurs CB1 sont exprimés dans l'adipocyte [40]. Le tissu adipeux n'est pas simplement un organe de stockage, il produit des hormones essentielles dans le contrôle de la prise alimentaire (leptine) et dans la sensibilité à l'insuline (adiponectine). Il sécrète également des hormones susceptibles de provoquer des réactions inflammatoires. Le tissu adipeux module ses sécrétions en fonction de la taille et du nombre de ses adipocytes. En théorie, plus le tissu adipeux est important, plus il sécrète de la leptine qui va jouer un rôle inhibiteur, une sorte de signal limitant la prise alimentaire puisque les réserves sont suffisantes. Cependant, *in vivo*, ce système de contrôle négatif de la prise alimentaire et du poids semble inefficace. Un faible taux de leptine incite fortement à manger, mais l'inverse ne se vérifie pas.

De même, les gros adipocytes vont sécréter plus de cytokines inflammatoires (TNF-alpha, IL6...) et moins d'adiponectine que les petits adipocytes. Or une sécrétion plus faible d'adiponectine entraîne une moindre sensibilité à l'insuline, une insulino-résistance périphérique. Ces modifications peuvent avoir des conséquences sur les complications liées à l'obésité (diabète, problèmes cardiovasculaires...) En revanche, lorsque le tissu adipeux n'est pas très développé, il sécrète de l'adiponectine. Elle permet d'augmenter la sensibilité périphérique à l'insuline, en particulier au niveau musculaire, favorisant le captage du glucose et l'oxydation des acides gras [41].

La stimulation des récepteurs CB1 au niveau de l'adipocyte a deux effets majeurs. D'une part, elle inhibe de façon importante l'expression génique de l'adiponectine. Une adiponectinémie basse est donc susceptible d'entraîner une insulino-résistance, de réduire le captage du glucose par l'organisme et, par conséquent, d'augmenter la glycémie.

D'autre part, l'activation de CB1 accroît l'activité de la lipoprotéine-lipase, qui a pour fonction d'hydrolyser les triglycérides circulants et de libérer les acides gras libres, seule forme de lipides pouvant être captée par l'adipocyte pour y être stockée.

La relation inverse entre les taux plasmatiques d'insuline et d'adiponectine pourrait expliquer les niveaux abaissés d'adiponectine observés dans les situations d'hyperinsulinisme comme l'obésité ou le diabète de type 2. Des anomalies au niveau de l'expression du gène de l'adiponectine joueraient un rôle majeur dans la physiopathologie du diabète de type 2, mais également dans d'autres pathologies comme l'athérosclérose.

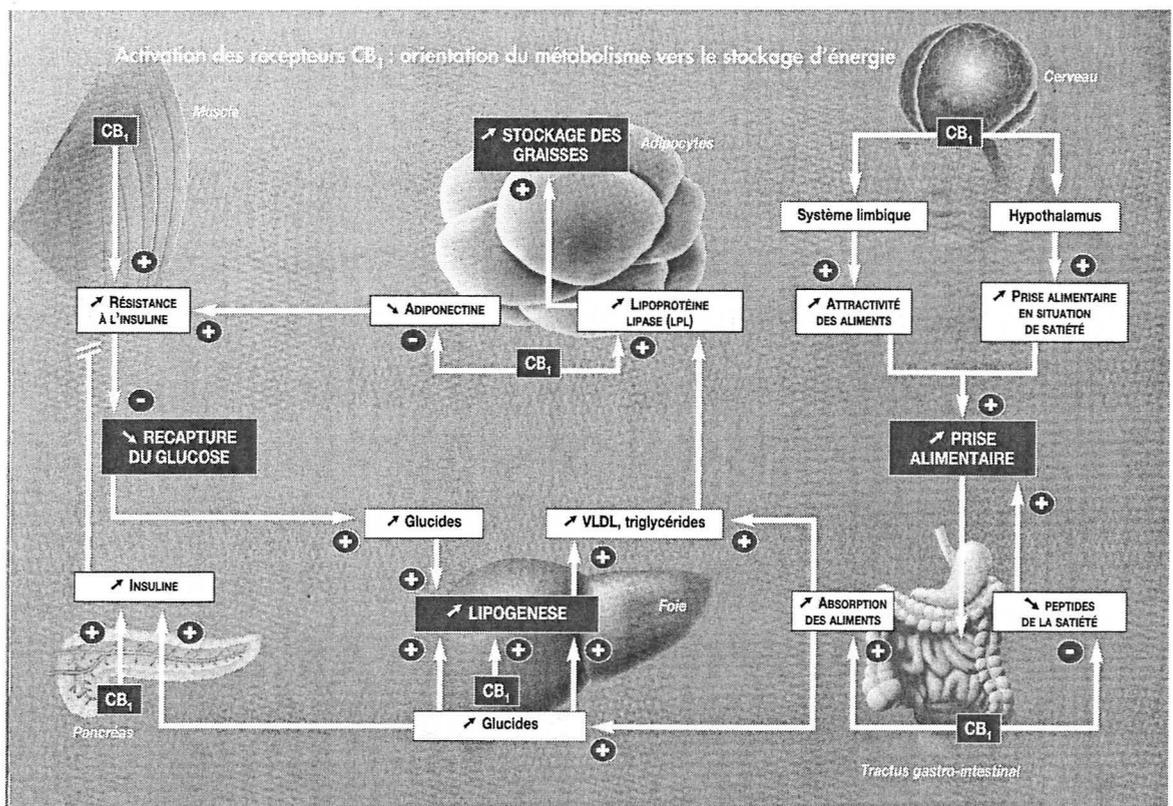


Figure 11: Activation des récepteurs CB1 : orientation du métabolisme vers le stockage d'énergie [33]

En résumé, l'hyperactivation du récepteur CB1 dans des conditions de suralimentation induit une augmentation de la masse de tissu adipeux, des perturbations métaboliques et par conséquent, l'apparition de facteurs de risque cardiométabolique.

## 6.2 Pathologies cardiovasculaires

Concernant les maladies cardiovasculaires, de fortes concentrations d'endocannabinoïdes ont été observées dans le sang des rats durant des chocs hémorragiques et des chocs septiques, ainsi qu'au cours d'infarctus du myocarde induits expérimentalement .

## 6.3 Pathologies hépatiques

Le foie normal exprime faiblement les récepteurs CB1 et CB2. Les fonctions hépatiques des endocannabinoïdes sont donc restées longtemps méconnues. Leur rôle a été récemment démontré dans la régulation de la fibrogénèse hépatique [42]. Une surexpression des récepteurs CB1 et CB2 a été mise en évidence dans les cellules fibrogéniques au cours des hépatopathies chroniques. Les deux récepteurs provoquent des effets contraires : les CB1 se révèlent être profibrogéniques, tandis que les CB2 s'opposent à la progression de la fibrose en inhibant l'accumulation des cellules fibrogéniques. En bloquant les CB1, le rimonabant exerce un effet anti-fibrosant dans plusieurs modèles expérimentaux [43].

## 6.4 Pathologies du système nerveux

La concentration des endocannabinoïdes augmente au niveau des sites de neuro-inflammation dans des pathologies dégénératives telles que la sclérose en plaques ou la maladie d'Alzheimer [44].

Un contrôle tonique de la spasticité par le système endocannabinoïde a été observé sur des modèles animaux de sclérose en plaque.

## 6.5 Nociception

Une concentration accrue d'endocannabinoïdes a été mesurée dans la substance grise périacqueductale (zone cérébrale de transmission de la douleur) lors de stimuli douloureux. Une récente étude met en évidence la suppression de douleurs de type inflammatoire par l'activation périphérique de CB1 et CB2 [45].

Une augmentation du nombre de récepteurs CB a également été rapportée dans des modèles animaux d'inflammation intestinale.

En considérant que le clonage du premier récepteur cannabinoïde fut réalisé en 1990, et que le premier endocannabinoïde fut découvert seulement deux ans après, nous pouvons qualifier d'importants et essentiels les progrès réalisés.

Le système endocannabinoïde semble être conservé chez tous les vertébrés et présent également chez les invertébrés avec probablement des différences majeures dans la structure et la fonction des récepteurs.

Ce système de signalisation étant impliqué dans certaines fonctions vitales, des molécules ciblant les récepteurs cannabinoïdes ont été et vont être mises sur le marché.

## 7. Thérapeutiques issues du système endocannabinoïde

### 7.1 Thérapeutiques par stimulation des voies endocannabinoïdes

Actuellement, trois spécialités contenant des cannabinoïdes naturels ou synthétiques sont commercialisées dans le monde :

Cesamet®, Marinol® et Sativex®.

- *Nausées et vomissements chimio-induits*

Les nausées et vomissements sont des effets indésirables connus et fréquents des traitements anti-cancéreux. Les prévenir efficacement a toujours été une priorité pour les médecins car leur impact est important en terme de qualité de vie et de nutrition chez des patients déjà affaiblis psychologiquement et physiquement par leur maladie.

L'arrivée des sétrons sur le marché en renfort des corticoïdes et des neuroleptiques a contribué à réduire considérablement les nausées et vomissements lors des cures de chimiothérapie. Malgré tout, certains patients ne répondent pas à ces molécules et la poursuite des traitements anti-cancéreux peut être remise en cause.

Le mode d'action anti-émétique des cannabinoïdes demeure incertain. Il serait d'origine centrale. Une interaction directe de l'anandamide avec les récepteurs 5HT<sub>3</sub> de la sérotonine a été mise en évidence. En se liant à ces récepteurs, elle préviendrait l'effet toxique de la sérotonine [46]. Il est probable que les cannabinoïdes administrés agiraient en ce sens.

Le laboratoire Lilly reçut l'autorisation de mise sur le marché du Cesamet® au Canada en 1985. Son principe actif, la nabilone, est un cannabinoïde synthétique aux propriétés anti-émétiques utilisé dans le traitement des nausées et vomissements induits par les chimiothérapies cancéreuses. Elle est

contre-indiquée chez les patients sensibles à la marijuana ou présentant des antécédents de troubles psychotiques. La nabilone ne doit pas être associée à l'alcool, ni à des substances sédatives ou hypnotiques. Le Cesamet® se présente en gélules contenant 1 mg de nabilone. La posologie maximale est de 6 mg par jour. La première prise se fait la veille au soir de la séance de chimiothérapie, et une seconde prise est administrée une à trois heures avant. Les prises peuvent être renouvelées dans les 24h suivant la séance de chimiothérapie. C'est en 2004 que les laboratoires Valeant achetèrent le Cesamet® à Lilly. La Food and Drug Administration (FDA) autorisa sa commercialisation aux Etats-Unis en 2006.

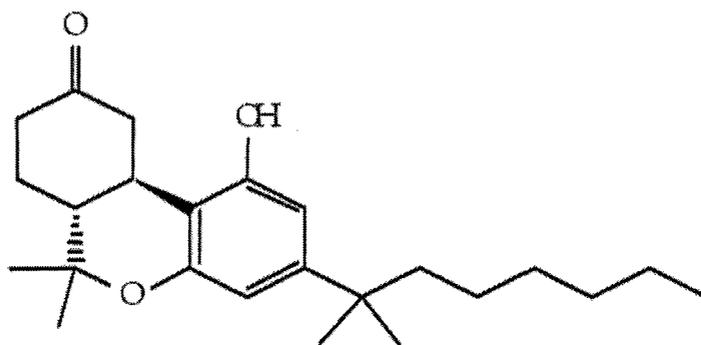


Figure 12 : Formule de la nabilone [23]

- *Anorexie chez des patients atteints du SIDA*

Les propriétés oréxigènes des cannabinoïdes ont été détaillées plus haut.

Le Marinol® est commercialisé par le laboratoire Solvay. Il s'agit de capsules molles contenant 2.5, 5 ou 10 mg de delta-9-tétrahydrocannabinol ou dronabinol. Il est indiqué dans l'anorexie avec perte de poids chez des patients atteints du SIDA et contre les nausées et vomissements induits par les chimiothérapies anticancéreuses.

- *Sclérose en plaques*

La sclérose en plaques est une maladie neurologique dégénérative caractérisée par une destruction de la gaine protectrice des fibres nerveuses, la myéline. Les fibres ainsi altérées ne conduisent plus l'influx nerveux. Cette atteinte est d'origine auto-immune.

La douleur est un symptôme courant de la sclérose en plaques qui se révèle chez environ 86 pour cent des personnes atteintes. La douleur neuropathique, ou douleur accompagnant une lésion nerveuse, peut survenir spontanément ou peut être provoquée par le toucher, la température ou le mouvement. On estime que la moitié des personnes qui en sont atteintes souffrent de douleur neuropathique à un moment ou un autre de l'évolution de la maladie. Elles décrivent souvent la douleur neuropathique comme une sensation de gel, de froid ou de brûlure, généralement dans les membres, et le plus souvent au niveau des extrémités inférieures. Nombre de personnes souffrant de douleur neuropathique ne répondent pas bien aux traitements actuellement proposés [47].

Le Sativex®, mis au point par le laboratoire britannique GW pharmaceuticals est commercialisé au Canada depuis avril 2005 par Bayer Healthcare [48]. Il est indiqué dans le soulagement des douleurs neuropathiques chez des personnes atteintes de sclérose en plaque. Le patient vaporise lui-même Sativex®, au moyen d'une pompe doseuse, sous la langue ou à l'intérieur de la joue pour obtenir un soulagement fiable de la douleur. La vaporisation offre une plus grande souplesse posologique que la prise de comprimés par voie orale. De plus, elle est bien adaptée à la nature variable de la douleur neuropathique dont souffrent les personnes atteintes de sclérose en plaques. Ses principaux composants actifs sont deux cannabinoïdes : le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol (CBD). Chaque vaporisation contient la même quantité des deux composants, soit 2,7 mg de THC et 2,5

mg de CBD. Les effets indésirables les plus courants du Sativex® sont les étourdissements, les nausées et la fatigue.

Les effets bénéfiques de la spécialité au niveau de la spasticité liée à la maladie sont en cours d'étude [49]

En ce qui concerne la France, l'Afssaps a accordé en 1999 une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative au Marinol® et au Cesamet®. Le nombre de patients en ayant bénéficié depuis est restreint par la lourdeur administrative de ce type d'ATU (38 en 4 ans pour le Marinol®, 1 pour le Cesamet® [50]) . Conséquence inévitable, certains malades se tournent alors vers un usage illicite du cannabis.

L'association Prisma (Patients et réseau d'information sur les alternatives médicales), créée en mai 2002, tente de mettre en place un réseau clandestin de médecins, de producteurs et de malades, afin que ces derniers se procurent les doses recherchées [51]. Mettre le dronabinol à la disposition des malades sous contrôle médical leur éviterait, non seulement un approvisionnement par des moyens illégaux (même s'il est facilité par ce type d'association), mais aussi le recours à des préparations contenant du tabac pour la voie inhalée, les exposant à un risque pulmonaire et cardiaque important.

Des expérimentations cliniques en phase II et III sont menées actuellement. Elles concernent des gélules d'extrait de cannabis associant le dronabinol à d'autres cannabinoïdes (Cannador®), et sont menées par l'Institut pour la Recherche Clinique de Berlin et par la firme pharmaceutique Weleda. L'acide ajulémiq (dérivé synthétique du THC-COOH), également connu sous le nom de CT3 se trouve en cours d'étude clinique après sa mise au point par la firme Indevus Pharmaceuticals. Enfin, la firme Pharms-Corporation étudie un cannabinoïde de synthèse sélectif des CB2 : le cannabior.

La volonté de séparation des effets thérapeutiques purs de l'action psychotrope encourage la mise au point d'agonistes de CB1 qui ne traverseraient pas la barrière hémato-méningée. L'avenir pourrait également se trouver dans des molécules inhibant le transfert membranaire des récepteurs CB, ou encore des inhibiteurs de la dégradation des endocannabinoïdes tels que des inhibiteurs de la FAAH. Une nouvelle voie réside encore dans des molécules renforçant la réponse des récepteurs CB aux endocannabinoïdes en se fixant sur les sites allostériques de ces récepteurs [52].

## 7.2 Thérapeutiques par inhibition des voies endocannabinoïdes

Le rimonabant est un antagoniste des récepteurs cannabinoïdes. Les études le concernant portent sur le traitement de l'obésité et le sevrage tabagique.

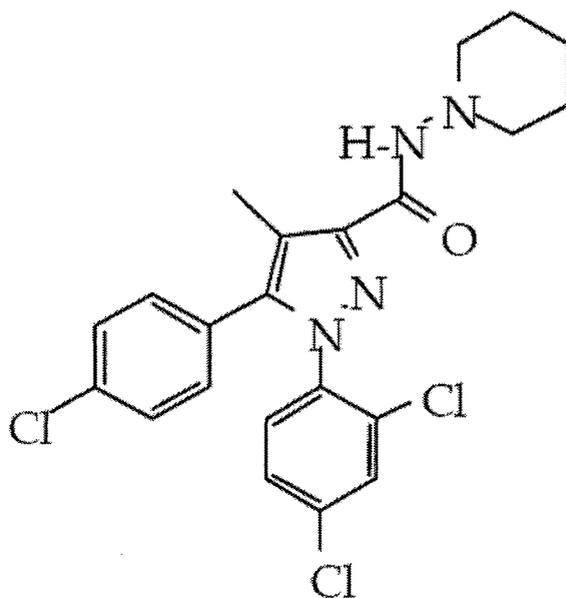


Figure 13: Formule du rimonabant (SR 141716A), Acomplia® [23]

Sa pharmacocinétique se caractérise par une demi-vie effective de 2 à 3 jours et une liaison protéique supérieure à 99 %. L'équilibre plasmatique est obtenu en plus de 60 jours en moyenne chez l'obèse, tandis qu'un patient de poids normal l'atteint en 21 jours.

Le rimonabant subit une métabolisation intensive par les hépatocytes qui consiste principalement en une désestérification. Les enzymes du cytochrome P450 interviennent dans le métabolisme oxydatif du rimonabant. Il inhibe très faiblement (0,2 %) des isoformes CYP 2A6, 2C9, 2C19 et 3A4. Peu d'interactions médicamenteuses significatives sont donc attendues entre le rimonabant et les médicaments métabolisés par des enzymes du système P450. Sa pharmacocinétique n'est pas influencée par l'âge ou le sexe du patient.

La voie fécale est la principale voie d'excrétion du rimonabant [53].

Le programme de phase III mené par SANOFI-AVENTIS sur le rimonabant/Acomplia® compte sept essais cliniques qui font partie de deux programmes de développement clinique [54]:

- programme RIO (**R**imonabant **I**n **O**besity) dans le traitement de l'obésité, regroupant au total plus de 6600 patients

- RIO-Europe : 1 507 patients en surpoids ou obèses, 2 ans de traitement.
- RIO-North America : 3 040 patients en surpoids ou obèses, 2 ans de traitement.
- RIO-lipids : 1036 patients en surpoids ou obèses et dyslipidémiques, 1 an de traitement.
- RIO-diabète : 1045 patients en surpoids ou obèses et diabétiques de type 2, 1 an de traitement.

- programme STRATUS (STudies with Rimonabant And Tobacco Use) dans le sevrage tabagique avec plus de 6500 patients recrutés
  - STRATUS US : 10 semaines de traitement puis 42 semaines de suivi sans traitement
  - STRATUS Europe : 10 semaines de traitement puis 42 semaines de suivi sans traitement
  - STRATUS worldwide : 1 an de traitement puis 1 an de suivi sans traitement

### 7.2.1 Traitement de l'obésité

En dépit des progrès thérapeutiques de ces dernières décennies, les maladies cardiovasculaires restent la principale cause de mortalité dans le monde. En règle générale, les traitements actuels ciblent les facteurs de risques séparément, et ne permettent pas une prise en charge globale de tous les facteurs de risque cardiovasculaire. La dyslipidémie, l'obésité abdominale et la résistance à l'insuline, facteurs constitutifs du syndrome métabolique sont les principaux risques identifiés.

Le rimonabant, premier bloqueur sélectif de CB1, a été étudié sur le métabolisme lipidique et le métabolisme glucidique, la résistance à l'insuline, et l'adiposité intra-abdominale. La mise en évidence de l'adiposité intra-abdominale est évaluée par la mesure du tour de taille. Il est établi que l'obésité abdominale est un facteur de risque important de maladies cardiovasculaires.

Le rimonabant a été également évalué en tant qu'aide au sevrage tabagique dans le cadre d'essais réalisés pendant un an auprès de plus de 6 500 fumeurs désireux de s'arrêter.

L'obésité s'apparente aujourd'hui à une réelle pandémie mondiale. Sa profonde implication dans le développement du diabète de type 2, des maladies cardiovasculaires, des cancers et des atteintes respiratoires et gastro-intestinales la désigne comme une réelle et future menace pour les sociétés développées. Cette augmentation de la prévalence et de la sévérité de l'obésité pourrait avoir des conséquences sur la longévité des populations concernées. Ainsi, la constante augmentation de l'espérance de vie pourrait fléchir dans un futur proche si aucune solution n'est trouvée pour ralentir la progression de l'obésité.

La perte de poids diminue généralement les facteurs de risques. Cependant, les objectifs de perte fixés et nécessaires se révèlent souvent difficiles à atteindre, ce qui malheureusement aboutit à des situations de frustration et d'échec mal vécues par les patients. De plus, il faut garder à l'esprit que la stabilisation du poids perdu sur une longue période est une tâche difficile.

Le tissu adipeux peut constamment grossir en augmentant la taille de ses cellules (hypertrophie) et/ou leur nombre (hyperplasie). En général, les obésités combinent l'hypertrophie et hyperplasie. Le nombre d'adipocytes n'est pas fixé à la naissance car le tissu adipeux peut en générer de nouveaux en fonction de la demande. Lorsqu'un adipocyte est riche en lipides, il émet des signaux paracrines (d'action locale) afin d'entraîner la différenciation de nouveaux adipocytes à partir de préadipocytes. A l'inverse, l'apoptose est rare : en perdant du poids, on diminue la quantité de lipides par adipocyte sans réellement diminuer leur nombre.

Les rares traitements existants contre l'obésité, tels que la sibutramine/SIBUTRAL® et l'orlistat/XENICAL®, n'engendrent qu'un faible amaigrissement à court terme. Cependant, ils permettraient de

maintenir la perte de poids et les bénéfices métaboliques pendant plusieurs années chez les patients répondeurs traités à long terme [55].

La sibutramine est un inhibiteur du recaptage de la mono-amine. Elle permet une perte de poids moyenne de 4 à 5 kg mais est associée à une augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque.

L'orlistat est un inhibiteur de la lipase gastro-intestinale qui réduit le poids d'environ 3 kg en moyenne et diminue la progression vers le diabète chez les patients à haut risque. Cependant, des effets secondaires gastro-intestinaux fréquents sont à considérer.

Il devient donc urgent de trouver des solutions à une physiopathologie : l'obésité apparaît comme un facteur aggravant, initiateur dans certains cas de déséquilibres biologiques et de pathologies diverses. Les voies thérapeutiques pour traiter l'obésité sont donc au cœur d'une recherche intense et prioritaire pour l'avenir des générations futures.

Le laboratoire Sanofi-Aventis a comparé au travers des 4 études RIO l'efficacité et la tolérance de deux doses de rimonabant (5 et 20 mg) à celles d'un placebo. Les patients inclus présentent une obésité ou un surpoids, ainsi que des comorbidités. Il est important de noter que le traitement est associé à une diminution des apports caloriques journaliers. Une période de quatre semaines sous placebo et réduction calorique précède l'inclusion.

#### a) RIO Europe [56]

- *Critères d'inclusion*

Les patients sélectionnés pour l'étude RIO Europe sont des hommes et femmes de plus de dix-huit ans présentant un indice de masse corporelle

(IMC) supérieur ou égal à 30 kg /m<sup>2</sup>, ou un IMC supérieur à 27 associé à une hypertension ou à une dyslipidémie traitées ou non. Les patients ont été recrutés en Europe et aux USA entre octobre 2001 et avril 2002.

Pour être inclus dans l'étude, les patients ne devaient pas présenter de variation de poids de plus de 5kg dans les trois mois précédant l'entrée. Certaines pathologies ont été considérées comme des critères d'exclusion : maladie endocrine, diabète, pathologies cardiovasculaires ou pulmonaires, atteintes rénales et hépatiques, ainsi que des pathologies neurologiques ou psychologiques. Les patients présentant un antécédent de dépression ayant nécessité une hospitalisation ou une tentative de suicide ont également été exclus de l'étude. L'utilisation de médicaments modifiant l'appétit ou le poids tels que les corticostéroïdes, les antidépresseurs, les neuroleptiques, les substituts nicotiniques et les traitements antidiabétiques a été interdite.

Les patients signalant leur intention d'arrêter de fumer n'ont pas été inclus pour éviter une incidence de la modification de consommation de tabac sur l'équilibre métabolique. Les consommateurs de marijuana et de hashish ont également été exclus de l'étude.

- *Procédure*

L'étude RIO-Europe se déroula sur deux ans et fut réalisée en double-aveugle après randomisation en trois groupes : un groupe placebo qui servit de contrôle, un groupe recevant 5mg de rimonabant et un groupe recevant 20mg de rimonabant. En amont de cette randomisation, tous les patients furent traités par placebo durant quatre semaines.

Durant le traitement en double aveugle, le suivi des patients s'est fait tous les 14 jours pendant un mois puis tous les 28 jours jusqu'à la fin de l'étude. Le poids corporel, le tour de taille et la tension artérielle ont été mesurés au début

de l'étude puis à chaque visite de suivi. Le profil lipidique, la glycémie à jeun et l'insulinémie sont évalués tous les 3 mois.

L'hypertension fut définie pour une pression artérielle de 140/90 mmHg ou plus. Une dyslipidémie fut définie pour un cholestérol LDL supérieur à 3,36 mmol/L, un cholestérol HDL inférieur à 1,03 mmol/L et des triglycérides de 1,69 mmol/L.

Le premier objectif à atteindre était une perte de poids par rapport à J-0 (randomisation) à la fin de la première année. La proportion de patients étant parvenus à une perte de poids de 5% ou plus et de 10% ou plus était également un critère d'efficacité.

Les critères secondaires d'efficacité étaient le tour de taille (marqueur d'obésité abdominale), la glycémie et l'insulinémie à jeun, le cholestérol total, le LDL-cholesterol, le HDL-cholesterol et les triglycérides.

Les effets indésirables ont été répertoriés à chaque visite de suivi. Une évaluation psychologique des patients tous les trois mois a permis d'adresser les individus présentant des symptômes de dépression à un psychiatre qui instaura un traitement si nécessaire.

- *Résultats au terme de la première année*

309 hommes et 1198 femmes suivirent le traitement en double-aveugle. 920 patients parvinrent au terme de la première année, soit 61%. Leur répartition au sein des trois groupes était alors : 178 (58.4%) dans le groupe placebo, 379 (62.7%) dans le groupe traité par 5 mg de rimonabant et 363 (60.6%) dans le groupe traité par 20 mg de rimonabant.

Ces trois groupes ont été volontairement constitués de façon à respecter des caractéristiques démographiques et biologiques similaires. Pendant la période d'essai de quatre semaines, la perte de poids moyenne fut de 1,9 kg, associée à une diminution de 1,5 cm de tour de taille, une diminution de 0,05 mmol/L

de concentration en triglycérides, et une diminution de 0,08mmol/L de concentration en HDL-cholestérol.

Au terme de la première année de traitement par le rimonabant, les résultats observés révélèrent une perte de poids significative, une diminution du tour de taille, ainsi qu'une amélioration de facteurs de risque cardio-vasculaire comme la concentration en HDL-cholestérol et en triglycérides, l'insulino-résistance, et la prévalence du syndrome métabolique.

Le syndrome métabolique réunit au moins trois critères parmi ceux-ci [57]:

- obésité abdominale : tour de taille hommes  $\geq 102$ cm, femmes  $\geq 88$ cm
- hypertension :  $\geq 130$  mmHg/  $\geq 85$  mmHg
- hypertriglycémie :  $\geq 150$  mg/dl
- HDL cholesterol : hommes  $\leq 40$  mg/dl, femmes  $\leq 50$ mg/dl
- Glycémie à jeun anormale :  $\geq 110$  mg/dl

En tenant compte de la perte de poids moyenne de 1,9 kg durant la période d'essai, la perte de poids totale varie de 5kg pour le groupe placebo à plus de 10 kg pour le groupe traité par 20 mg de rimonabant (figure 14).

Malgré un effet significatif du dosage à 5 mg de rimonabant sur la perte de poids, son intérêt reste limité quant à l'amélioration des valeurs biologiques. Plus de 67% des patients arrivés au terme du traitement par rimonabant 20 mg diminuèrent de 5% ou plus leur masse corporelle, et 39% en perdirent 10% ou plus. Ces valeurs sont significativement supérieures à celles du groupe placebo.

Les résultats de perte de poids mettent en évidence un sex-ratio de 1.

La réduction du tour de taille, marqueur de l'obésité abdominale, diminue les risques de maladies cardiovasculaires [58]. Dans 39% des cas, la perte de

poids fut associée à une réduction du tour de taille d'environ 9 cm, correspondant à une perte de 30% de tissu adipeux intra-abdominal (figure 14).

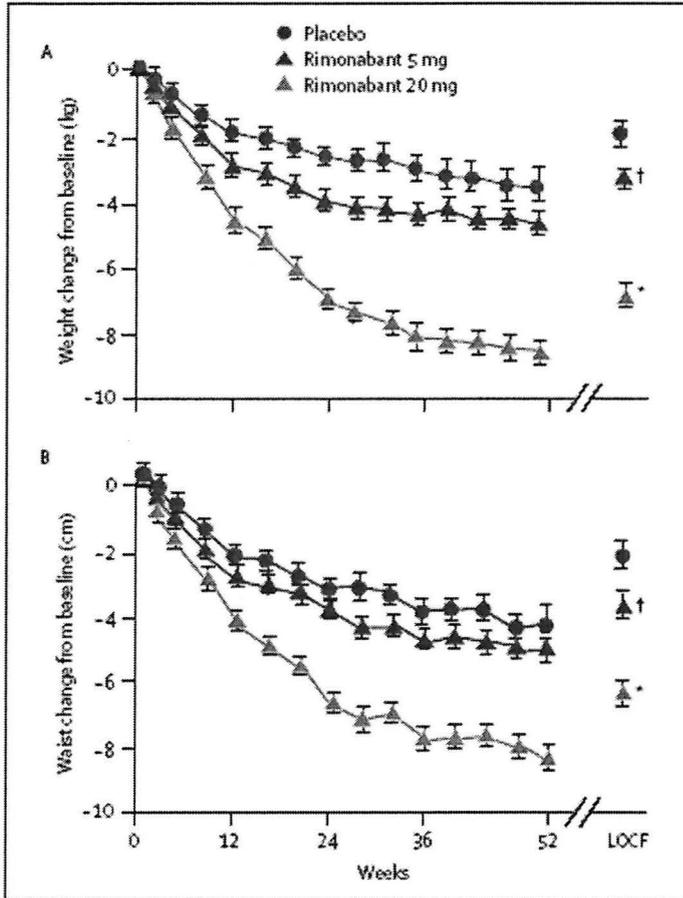


Figure 14 : Evolution du poids et du tour de taille au cours de la première année d'étude RIO-Europe dans les trois groupes étudiés [56]

Parallèlement, le traitement par rimonabant améliora de façon significative le profil lipidique et glycémique des patients. Le HDL-cholesterol augmenta d'environ 10% dans le groupe rimonabant 20 mg par rapport au placebo. Quant aux triglycérides, leurs concentrations ont été diminuées de 6,8% dans le groupe rimonabant 20 mg, alors qu'elles ont progressé de 8,3% dans le groupe placebo (figure 15).

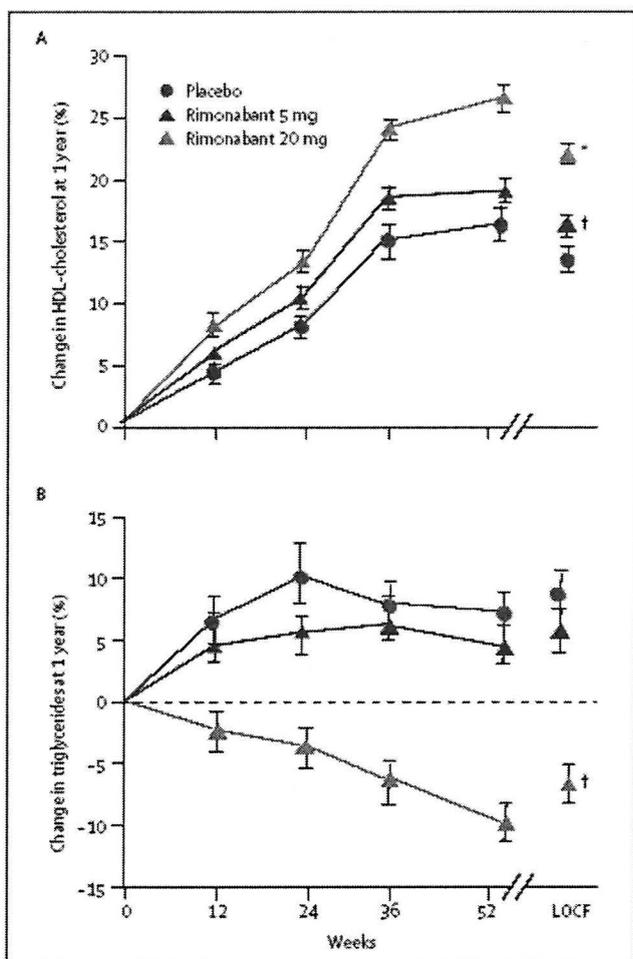


Figure 15: Modification des concentrations en HDL-cholesterol et en triglycérides au cours de la première année d'étude RIO-Europe dans les trois groupes étudiés [56]

La perte de poids ne peut expliquer à elle seule l'augmentation du HDL-cholestérol et la diminution des triglycérides observées dans l'étude. Le rimonabant agirait donc directement sur ces éléments métaboliques.

Chez des souris obèses, le traitement par rimonabant mena à une perte de poids et de masse grasseuse ne pouvant être expliquées uniquement par la diminution transitoire de consommation de nourriture. Dans une étude comparant des souris obèses traitées par rimonabant et des souris obèses dont la nourriture était restreinte, la perte de poids fut plus importante dans le groupe traité par rimonabant, prouvant ainsi que les effets du rimonabant sur le poids sont en partie indépendants des apports caloriques.

La fréquence d'effets indésirables fut légèrement plus élevée dans le groupe rimonabant 20 mg que dans les groupes rimonabant 5 mg ou placebo. Les effets indésirables les plus courants sous rimonabant furent des nausées, vertiges, arthralgies et diarrhées, avec une récurrence plus importante pour le groupe à 20 mg. Cependant, ces symptômes furent dans la plupart des cas d'intensité faible à modérée, passagers et survinrent majoritairement durant les premiers mois de l'étude. Le groupe placebo évoqua plus de fatigue, maux de tête et infections respiratoires.

Quant aux effets indésirables graves, ils ont été répertoriés avec la même fréquence dans les trois groupes, exception faite des troubles psychiatriques, plus courants sous rimonabant 20 mg.

Deux décès sont à déplorer au cours de l'étude. Le premier patient, qui se trouvait dans le groupe placebo, succomba à un accident vasculaire cérébral deux mois et demi après la randomisation. La deuxième victime recevait 20mg de rimonabant. Un adénocarcinome utérin fut décelé chez elle deux mois après la randomisation, et elle décéda de complications trois semaines après.

Les trois groupes présentèrent un pourcentage équivalent de patients ayant interrompu le traitement avant la fin de l'étude. Les principales causes furent les effets indésirables dans le groupe à 20 mg de rimonabant et l'inefficacité dans le groupe placebo. Les troubles de l'humeur furent les effets indésirables menant le plus fréquemment à l'arrêt du traitement dans les trois groupes.

Les suspensions de traitement dues à des nausées, des vomissements, des diarrhées, des maux de tête, des vertiges et de l'anxiété furent plus largement observées dans le groupe sous rimonabant 20 mg.

Aucune modification des fonctions rénales, hépatiques et hématologiques ne fut mise en évidence durant l'étude. Le rimonabant ne modifia ni la tension artérielle, ni la fréquence cardiaque des patients.

Les résultats obtenus après un an de traitement soulignent que le blocage des récepteurs CB1 intervient à différents niveaux du risque cardiovasculaire, comme l'obésité et le syndrome métabolique. Il agit sur différents paramètres comme le tour de taille, la concentration en cholestérol-HDL et la résistance à l'insuline. La prévalence du syndrome métabolique a été réduite de plus de moitié chez les patients étant entrés dans l'étude et d'environ deux tiers si on considère les patients étant parvenus au terme du traitement. Ces dernières années, l'importance du syndrome métabolique et son implication dans les pathologies cardiovasculaires ont été largement mises en évidence.

#### b) RIO North-America [59]

Les critères d'inclusion de cette étude sont identiques à ceux concernant RIO Europe. La différence se situe au niveau de l'origine exclusivement nord-américaine des patients, ainsi que dans le déroulement de l'étude. Au terme de la première année, les patients initialement randomisés dans un groupe rimonabant ont fait l'objet d'un nouveau tirage au sort déterminant soit la poursuite du traitement une année supplémentaire, soit l'administration d'un placebo pendant un an.

#### c) RIO lipids [60]

Cette étude cible plus précisément des patients obèses présentant une dyslipidémie. Ainsi l'effet du rimonabant a été évalué sur des marqueurs plus précis du risque cardiovasculaire comme la taille des particules de lipoprotéines de faible densité (LDL) et les concentrations plasmatiques de protéine C-réactive et d'adiponectine.

L'étude consiste en un traitement randomisé en double-aveugle par 5 ou 20 mg de rimonabant comparé à un placebo durant 12 mois. Le traitement est associé à un régime hypocalorique. Les patients inclus sont âgés de 18 à 70

ans, leur IMC se situe entre 27 et 40. Ils présentent une dyslipidémie non traitée et ne sont pas diabétiques. Au cours de l'étude, différents paramètres sont évalués régulièrement : le poids, le cholestérol-HDL, le cholestérol-LDL et la taille des LDL, les triglycérides, la prévalence du syndrome métabolique, le tour de taille, les concentrations de leptine et d'adiponectine. La glycémie et l'insulinémie sont mesurées via un test oral de tolérance au glucose.

La perte de poids au terme des 12 mois d'étude s'élève à 2,3 kg dans le groupe placebo contre 4,2kg et 8,6kg respectivement dans les groupes 5mg et 20mg de rimonabant. Elle a essentiellement lieu durant les neuf premiers mois puisque le poids se stabilise durant les trois derniers mois.

Le HDL-cholestérol progresse de manière dose-dépendante (de 23,4% dans le groupe 20mg), tandis que le taux de LDL-cholestérol n'évolue pas au cours de l'étude. Cependant, la taille des particules LDL augmente dans le groupe traité par 20 mg de rimonabant.

A l'inclusion, 54% des patients correspondaient aux critères du syndrome métabolique. Au terme de l'étude, la prévalence du syndrome métabolique n'est plus que de 25,8% dans le groupe recevant 20mg de rimonabant, contre 41% dans le groupe placebo.

Le taux plasmatique d'adiponectine a augmenté de façon significative dans le groupe recevant 20 mg de rimonabant par rapport au groupe placebo. Cette augmentation trop importante pour être uniquement attribuée à la perte de poids dans ce groupe suggère l'action du rimonabant sur les récepteurs CB1 des adipocytes. En effet, il a été mis en évidence qu'ils régulent l'expression génique de l'adiponectine.

#### d) RIO diabetes [61]

L'étude RIO diabetes a eu pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance du rimonabant chez des patients diabétiques de type 2 ayant déjà été traités par un antidiabétique oral (soit par la metformine, soit par un sulfamide hypoglycémiant). Une étude menée sur ce type de patients paraissait nécessaire afin de trouver un nouvel axe thérapeutique contre le diabète de type 2. On assiste en effet à une véritable pandémie mondiale de cette pathologie. Actuellement, 194 millions de diabétiques sont à dénombrer dans le monde pour atteindre 333 millions en 2025.

En première intention, cette étude avait pour objectif d'évaluer la perte de poids et la diminution du tour de taille sous rimonabant. En seconde intention, la diminution du taux d'HbA1c a été mesurée, sachant qu'une réduction de 1% engendre en général une diminution de 30 à 35% des complications liées au diabète.

Au total, 1 045 patients répartis dans 11 pays ont été inclus et suivis pendant un an. Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- HbA1c comprise entre 6,5% et 10%,
- monothérapie (metformine ou sulfamide) depuis au moins 6 mois,
- IMC compris entre 27 et 40 kg/m<sup>2</sup>,
- poids stable depuis 6 mois.

Le déroulement de l'étude est similaire aux trois précédentes.

Au terme de l'essai, les résultats se sont avérés significatifs dans le groupe traité par 20mg de rimonabant. La perte moyenne était de 5,3kg par rapport au poids initial (-1,4 dans le groupe placebo). Le tour de taille a été réduit en moyenne de 5,2 cm, contre 3,9 cm dans le groupe placebo. 55% des patients traités par 20 mg de rimonabant ont perdu plus de 5% de leur poids initial (19,5% sous placebo). Une diminution moyenne de 0,7% de l'HbA1c a été

observée quelque soit le traitement antidiabétique oral associé, on attribue 0,3% de cette baisse à la perte de poids et 0,4% à l'action intrinsèque du rimonabant sur les adipocytes. Au terme de l'étude, 42,9% des diabétiques sous rimonabant 20mg (contre 6,5% sous placebo) avaient une HbA1c inférieure à 6,5%, valeur cible à atteindre chez un patient diabétique selon la Fédération Internationale du Diabète (IDF) [62].

Parallèlement, le taux de HDL-cholesterol a augmenté de 15,4% (7,1% sous placebo), les triglycérides ont diminué de 9,1% (7,3% sous placebo) [63].

### 7.2.2 Sevrage tabagique [64]

787 patients fumeurs ont été recrutés dans STRATUS-US, qui est une étude réalisée en double aveugle, contre placebo, dans 11 centres investigateurs aux Etats-Unis. En moyenne, les patients sélectionnés dans l'étude fumaient 23 cigarettes/jour, avaient décidé d'arrêter de fumer et avaient auparavant fait en moyenne quatre tentatives de sevrage tabagique, qui s'étaient toutes soldées par un échec. Les patients étaient randomisés selon trois groupes de traitement (Acomplia® à la dose de 5 mg/j, ou 20 mg/j ou placebo) et bénéficiaient d'un suivi hebdomadaire.

Les patients ont été traités pendant 10 semaines. Il leur était permis de fumer pendant les 2 premières semaines de traitement, étant entendu qu'ils étaient tenus de cesser de fumer au quinzième jour. L'abstinence au tabac déclarée par les patients pendant les quatre dernières semaines de traitement était vérifiée par la mesure de la concentration de monoxyde de carbone dans l'air expiré ( $\leq 10$  ppm) et le dosage plasmatique de cotinine, le métabolite principal de la nicotine ( $\leq 8 \mu\text{g/L}$ ) dans le plasma.

Les résultats de l'étude montrent que le rimonabant 20 mg permettait de doubler la probabilité d'arrêter de fumer comparativement au placebo ( $p =$

0,002). 36,2 % des patients traités par Acomplia® 20 mg/j et ayant terminé l'étude ont cessé de fumer, contre 20,6% des patients traités par le placebo. 20,2% des patients traités par Acomplia® 5 mg/j ont arrêté de fumer. En moyenne, chez les fumeurs de poids normal au début de l'essai, celui-ci n'a pas changé sous Acomplia® 20 mg, et a augmenté d'1 kg sous placebo. En moyenne, chez les patients obèses, la perte de poids observée était de 0,6 kg sous rimonabant, contre une prise de poids de 1,3 kg sous placebo.

Dans cette étude, Acomplia® fut bien toléré dans cette population de patients. Les effets secondaires les plus fréquents, essentiellement modérés et transitoires, étaient les nausées (9,2%, 8,8% et 15,7% respectivement pour placebo, rimonabant 5 mg et rimonabant 20 mg) et les infections des voies respiratoires supérieures (5,7%, 11,1% et 10% respectivement pour placebo, rimonabant 5 mg et rimonabant 20 mg). Il est important de noter que le rimonabant n'a été associé à aucun problème de tolérance cardiovasculaire et aucune différence n'a été observée pour les trois groupes dans les scores de dépression et anxiété mesurés par l'échelle « Hospital Anxiety and Depression » (HAD). Le taux d'arrêts prématurés de traitement pour effets secondaires était de 3,8% pour le placebo, 5,7% pour le rimonabant 5 mg et 6,9% pour le rimonabant 20 mg. Si l'on considère la globalité des arrêts prématurés, il n'a été observé aucune différence entre les patients sous rimonabant et ceux sous placebo ( placebo 27,9%, rimonabant 5 mg 31,2% et rimonabant 20 mg 28,2%).

Le tabac est un des principaux facteurs de risque modifiables de maladie cardiovasculaire. Le sevrage fait donc partie intégrante de la prise en charge globale du patient à risque.

L'intérêt du rimonabant dans l'aide au sevrage tabagique pourrait tenir à son action double et originale : il faciliterait l'arrêt de la consommation tout en réduisant la prise de poids souvent associée.

Son mécanisme d'action pourrait être appliqué dans le traitement d'autres addictions. Cependant, les effets indésirables psychologiques constituent un frein dans des populations-cibles présentant souvent des antécédents à ce niveau.

### 7.2.3 Commercialisation d'Acomplia®

Les autorités de santé américaines (Food and Drug Administration = FDA) ont accepté le 23 juin 2005 le dépôt du dossier d'enregistrement NDA (New Drug Application) du rimonabant, premier agent d'une nouvelle classe thérapeutique connue sous le nom de bloqueurs sélectifs des récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CB1).

Un communiqué de presse de Sanofi-Aventis du 28 avril 2006 annonce que l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments a donné un avis favorable à la commercialisation de Acomplia® (rimonabant, comprimés dosés à 20mg) dans le cadre du « traitement des patients obèses ( $IMC \geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) ou en surpoids ( $IMC > 27$ ) avec facteurs de risque associés tels que diabète de type 2 ou dyslipidémie, en association au régime et à l'exercice physique » [65]. Le 19 juin 2006, la Commission Européenne accorde l'Autorisation de Mise sur le Marché du rimonabant dans les 25 états membres de l'Union Européenne [66].

La prescription de Acomplia® étant désormais possible, se pose alors la question de la balance bénéfices-risques du rimonabant. A ce sujet, la revue

Prescrire a publié en juin 2006 un article évaluant les résultats des études parues jusqu'alors [67].

Concernant les résultats en terme de perte de poids, les auteurs soulignent les chiffres peu satisfaisants de la deuxième année d'étude RIO North-America. Après une première année sous rimonabant, les patients poursuivant la prise du médicament n'ont pas vu leur perte de poids progresser, tandis que les patients passés sous placebo sont revenus progressivement en 9 mois à leur poids initial. La perte pondérale plafonne donc après 9 mois de traitement et ne se maintient pas à l'arrêt de celui-ci.

Les auteurs de Prescrire estiment que l'évaluation de la prévalence du « syndrome métabolique » ne permet pas de prévoir précisément les risques de morbi-mortalité cardiovasculaire. Aucun effet favorable du rimonabant sur la mortalité n'a été prouvé dans les essais RIO, durant lesquels la mortalité a par ailleurs été faible. Les événements cliniques de morbidité cardiovasculaire n'ont pas été clairement répertoriés dans les comptes-rendus, seuls des « troubles cardiaques » furent cités.

D'après les auteurs, le taux élevé d'arrêts prématurés, s'élevant à près de 40% des patients inclus, fragilise fortement l'interprétation des résultats.

Ils déplorent également qu'aucune étude rimonabant versus orlistat n'ait été réalisée. Dans le dossier d'évaluation de ce dernier il est mentionné une perte de poids de l'ordre de 3,5 kg en un à deux ans.

Concernant l'étude STRATUS, le compte-rendu disponible ne précise que le nombre de patients ayant cessé de fumer parmi les patients ayant terminé l'essai. Le nombre de patients sevrés parmi l'ensemble des patients inclus eut été plus instructif et pertinent. D'autre part, nous ne disposons pas du recul nécessaire pour mesurer le taux d'abstinence prolongée et le sevrage définitif.

Concernant les effets indésirables décrits et potentiels du rimonabant, la revue Prescrire se montre également très réservée et prudente.

Le compte rendu de l'essai RIO Europe omet de mentionner un cas de sclérose en plaques diagnostiqué chez un patient sous 5 mg de rimonabant. Le centre participant à l'origine de cette révélation n'incrimine pas formellement le médicament, mais les auteurs rappellent que des données animales et un essai clinique sont en faveur d'un effet bénéfique des cannabinoïdes chez les patients atteints de sclérose en plaque. Sur la totalité des essais RIO et STRATUS, soit 13000 patients inclus, trois cas de sclérose en plaques ont été observés : 1 sous placebo et 2 sous 5mg de rimonabant. Aucune conclusion ne pouvant être tirée de ces chiffres, la pharmacovigilance après commercialisation sera essentielle.

Seulement 500 patients ont été traités par le rimonabant pendant 2 ans, ce qui ne suffit pas à évaluer les effets indésirables à long terme. Le mécanisme d'action original de cette molécule pourrait être à l'origine d'éventuels troubles psychiatriques et neurologiques à long terme, d'autant que certains cas ont déjà été mis en lumière et décrits dans les essais à court terme.

Pour conclure, les auteurs de l'article déconseillent aux médecins le recours à Acomplia<sup>®</sup>, estimant les bénéfices du traitement trop faibles et les risques trop importants par rapport à l'orlistat déjà commercialisé et qui bénéficie de plus de recul. Le régime hypocalorique et l'exercice physique restent la base du traitement de l'obésité.

Au vu des risques évoqués, la question du danger d'un usage détourné d'Acomplia<sup>®</sup> via des marchés parallèles peut se poser. En effet, le domaine de l'obésité et du poids en général motive fréquemment le trafic de « pilules miracles »...

L'année 2007 voit donc apparaître Acomplia® sur les marchés de l'Union Européenne, mais uniquement dans le traitement de l'obésité, l'indication du sevrage tabagique n'étant pas retenue pour le moment. Concernant la France, la Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé a rendu un avis favorable le 3 janvier 2007 pour le remboursement de Acomplia® chez les patients obèses diabétiques.

Les conclusions de la Commission de Transparence sont les suivantes :

- elle déplore de ne disposer d'aucune donnée évaluant l'effet du rimonabant sur la morbi-mortalité, ni d'aucune étude clinique comparant le rimonabant à un autre principe actif. De plus, aucune donnée ne dépasse 2 ans de traitement.
- concernant le service médical rendu, elle estime qu'il est modéré chez les patients obèses et diabétiques de type 2, insuffisamment contrôlés par une monothérapie par metformine ou par sulfamide, en association au traitement antidiabétique oral, au régime et à l'activité physique. Tandis que le service médical rendu par Acomplia® est insuffisant chez les patients ne répondant pas à ces critères.
- son Amélioration du Service Médical rendu est mineure (ASMR IV).
- sa place dans la stratégie thérapeutique est un traitement de seconde intention après échec des mesures hygiéno-diététiques.
- le remboursement de la spécialité concerne les patients obèses (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) et diabétiques de type 2, insuffisamment contrôlés par une monothérapie par metformine ou par sulfamide, et dont l'HbA1c est comprise entre 6,5 et 10%. Le traitement doit être associé à un régime et à une activité physique. Acomplia® n'est pas pris en charge chez les patients ayant présenté une dépression caractérisée. La Commission estime entre 155000 et 170000 le nombre de patients susceptibles de bénéficier du remboursement.
- le statut de médicament d'exception est attribué à Acomplia®.

- une étude devra être mise en place auprès des patients traités, afin de décrire en situation réelle le profil des patients concernés, la fréquence et les motifs d'arrêt du traitement, l'évolution du poids et de l'HbA1c.
- le bénéfice d'Acomplia® en termes de morbi-mortalité devra être démontré.
- la spécialité est remboursée à 35% par la sécurité sociale, aucune décision n'a été prise jusque là concernant son inscription dans l'ALD 8.
- Acomplia® fait partie d'un Plan de Gestion de Risque (PGR) qui évalue sa tolérance au sein de la population.

La Haute Autorité de Santé (HAS) a publié une fiche de bon usage du médicament concernant Acomplia® (annexe 1).

L'avenir du rimonabant sera-t-il à la hauteur des espérances du laboratoire Sanofi-Aventis ? La question mérite d'être posée au vu des doutes émis par certains scientifiques et par l'Afssaps concernant la tolérance et les risques liés au traitement par le rimonabant.

Le 14 juin 2007, le climat de doute entourant la récente spécialité se trouve accentué par les autorités sanitaires américaines rassemblées au sein de la FDA. Un comité d'experts consultés par la FDA a rendu un avis défavorable à la commercialisation du rimonabant aux Etats-Unis, estimant le risque de dépression trop important. La décision définitive de la FDA devra être rendue courant juillet. Sachant qu'elle adopte généralement les décisions du comité, l'avenir du rimonabant pourrait se trouver fortement compromis... [68]

## CONCLUSION

La connaissance de plus en plus approfondie du système endocannabinoïde, de ses cibles et de ses régulations permet d'envisager son implication dans divers états physiopathologiques. Les thérapeutiques mises au point à partir de ces connaissances vont soit dans le sens d'une activation du système endocannabinoïde, soit dans le sens d'une inhibition de celui-ci.

Une législation peu à peu assouplie dans certains pays a permis la mise en place d'essais cliniques de plus grande envergure en terme de nombre de patients inclus et de durée de traitements. La qualité des essais cliniques est essentielle pour répondre à la question de l'utilité médicale de molécules modulant le système endocannabinoïde.

Les pathologies cardiométaboliques représentent la principale cause de mortalité dans le monde à l'heure actuelle. Le traitement des facteurs de risque tels que l'obésité abdominale, la dyslipidémie, l'insulinorésistance et le diabète de type 2 se trouve donc au cœur des préoccupations des acteurs de santé publique et de l'ensemble des professionnels de santé. Le système endocannabinoïde par le biais de son récepteur CB1 est un des systèmes régulateurs des réserves énergétiques. La surabondance d'aliments fortement attractifs dans les pays développés engendre une sursollicitation du récepteur CB1, et par conséquent un dérèglement profond du métabolisme associé à un stockage excessif de lipides dans le tissu adipeux.

En bloquant les récepteurs CB1, le rimonabant (Acomplia®) améliore les facteurs de risque cardiométaboliques. Sa récente mise sur le marché en France fait suite aux résultats satisfaisants des études de phase III RIO menées par le laboratoire Sanofi. L'avenir d'Acomplia® dépendra des résultats obtenus au sein de la population générale, du réel bénéfice du traitement en

terme de diminution de la morbidité et de la mortalité, et des données de pharmacovigilance concernant d'éventuels troubles de l'humeur mis en évidence lors des études de phase III.

Les endocannabinoïdes interagissent avec de nombreux neurotransmetteurs et régulent l'expression de plusieurs gènes. L'implication du système endocannabinoïde dans de grandes fonctions de l'organisme a ouvert la voie à leur application thérapeutique dans des domaines aussi variés que : la douleur (Sativex®), les nausées chimioinduites (Marinol® et Cesamet®), l'anorexie en fin de vie (Marinol®), l'obésité et les désordres métaboliques qui l'accompagnent (Acomplia®).

Ces spécialités déjà commercialisées s'annoncent probablement comme les premières molécules issues de la connaissance du système endocannabinoïde. La recherche s'intéresse activement à ce domaine et de gros espoirs résident dans des études en cours. Elles pourraient aboutir à des traitements de troubles neurologiques tels que la sclérose en plaques et les lésions cérébrales, des traitements anti-glaucomeux, anti-inflammatoires ou encore anti-tumoraux. Mais la diversité des cibles du système endocannabinoïde suggère par la même occasion les potentiels effets indésirables des traitements le modulant dont il faudra s'affranchir.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Wikipedia, *Le chanvre*, [http://fr.wikipedia.org/wiki/Cannabis\\_sativa](http://fr.wikipedia.org/wiki/Cannabis_sativa).
2. William A, Emboden JR, *L'utilisation rituelle du cannabis*. Edition L'esprit frappeur, 2000.
3. Hirst R.A, Lambert D.G, Notcutt W.G, *Pharmacology and potential therapeutic uses of cannabis*. British Journal of Anaesthesia, 1998. **81**: p. 77-84.
4. Richard Denis, *Le cannabis*. 4ème édition - Presses Universitaires de France, 1996.
5. *Les vertus médicales du cannabis redécouvertes*. Le Monde, 2005.
6. Piomelli D, *Le cannabis: de la drogue au médicament*. La Recherche, 1999. **323**: p. 58-64.
7. Lesnes C, *Aux Etats-Unis, la Cour suprême met un coup d'arrêt à la légalisation "médicale" de la marijuana*. Le Monde, 8 juin 2005.
8. Wikipedia, *Législation sur le cannabis*. 2007, <http://fr.wikipedia.org>.
9. Silber, M., *60 pharmacies de Catalogne vont délivrer de la marijuana*. Le Monde, 5 février 2005.
10. Karila L, Reynaud M, *Le cannabis*. Cespharm, janvier 2006.
11. Ameri A, *The effects of cannabinoids on the brain*. Prog Neurobiol, 1999. **58**: p. 315-348.
12. Ashton C, et al., *Adverse effects of cannabis and cannabinoids*. British Journal of Anaesthesia, 1999. **83**(4): p. 637-649.
13. Di Marzo V, *A brief history of cannabinoid and endocannabinoid pharmacology as inspired by the work of British scientists*. Trends in Pharmacological Sciences, 2006. **27**(3): p. 134-140.
14. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI, *Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of a cloned cDNA*. Nature, 1990. **346**: p. 561-564.
15. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M, *Molecular characterization of a peripheral receptor of cannabinoids*. Nature, 1993. **365**: p. 61-65.
16. Baker D, Pryce G, Davies WL, Hiley CR, *In silico patent searching reveals a new cannabinoid receptor*. Trends in Pharmacological Sciences, 2006. **27**(1): p. 1-4.
17. Aquatias S, Arditti J, Bailly I, Biecheler MB, Bouaboula M, Coqus JC, Grémy I, Laqueille X, Maldonado R, Mallaret M, Manzoni O, Mura P, Reynaud M, Venance L, *Cannabis: quels effets sur la santé? Expertise collective*, Les éditions INSERM, 2001.
18. Galiegue S, Mary S, Marchand J, Dussossoy D, Carrière D, Carayon P, Bouaboula M, Shire D, Le Fur G, Casellas P, *Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations*. European Journal of Biochemistry, 1995. **232**(1): p. 54-61.
19. Howlett AC, Breivogel CS, Childers SR, Deadwyler SA, Hampson RE, Porrino LJ, *Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress*. Neuropharmacology, 2004. **47**: p. 345-358.
20. Costentin, J., *Nouveau regard sur le cannabis*. 2005.
21. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, Felder CC, Herkenham M, Mackie K, Martin BR, Mechoulam R, Pertwee RG, *Classification of cannabinoid receptors*. Pharmacological reviews, 2002. **54**: p. 161-202.
22. Gaoni Y, Mechoulam R, *Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish*. J. Am. Chem. Soc., 1964. **86**: p. 1646-1647.
23. Grotenhermen Franjo, *Les cannabinoïdes et le système des endocannabinoïdes*. Cannabinoids, 2006. **1**(1): p. 10-15.

24. Devane W A, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, Gibson D, Mandelbaum A, Etinger A, Mechoulam R, *Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor*. Science, 1992. **258**: p. 1946-1949.
25. Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, *Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors*. Biochem Pharmacol, 1995. **50**: p. 83-90.
26. Porter AC, Sauer JM, Knierman MD, et al., *Characterization of a novel endocannabinoid, virodhamine, with antagonist activity at the cb1 receptor*. J. Pharmacol. Exp. Ther., 2002. **301**: p. 1020-1024.
27. De Petrocellis L, Cascio MG, Di Marzo V, *The endocannabinoid system: a general view and latest additions*. British Journal of Pharmacology, 2004. **141**(5): p. 765-774.
28. Stella N, Schweitzer P, Piomelli D, *A second endogenous cannabinoid that modulates long-term potentiation*. Nature, 1997. **388**: p. 773-778.
29. Bisogno T, et al, *Cloning of the first sn 1-DAG lipases points to the spatial and temporal regulation of endocannabinoid signaling in the brain*. Journal of Cell Biology, 2003. **163**: p. 463-468.
30. Bisogno T, Sepe N, Melck D, Maurelli S, De Petrocellis L, Di Marzo V, *Biosynthesis, release and degradation of the novel endogenous cannabimimetic metabolite 2-arachidonoylglycerol in mouse neuroblastoma cells*. Journal of Biochemistry, 1997. **322**(Pt 2): p. 671-677.
31. Cravatt BF, Giang DK, Mayfield SP, Boger DL, Lerner RA, Gilula NB, *Molecular characterization of an enzyme that degrades neuromodulatory fatty-acid amides*. Nature, 1996. **384**(6604): p. 83-87.
32. Bisogno T, De Petrocellis L, Di Marzo V, *Fatty acid amide hydrolase, an enzyme with many bioactive substrates. Therapeutic implications*. Current Pharmaceutical design, 2002. **8**(7): p. 533-547.
33. Piazza PV, Girard J, Lafontan M, *Système endocannabinoïde: son rôle clé dans l'apparition des facteurs de risque cardiométabolique*. Actualités Innovations Médecine, 2006. **121**.
34. *Capsaïcine, récepteurs vanilloïdes, VR, TRPV*. 2005, [www.pharmacorama.com](http://www.pharmacorama.com).
35. De Petrocellis L, Bisogno T, Maccarrone M, Davis JB, Finazzi-Agro A, Di Marzo V, *The activity of anandamide at vanilloid VR1 receptors requires facilitated transport across the cell membrane and is limited by intracellular metabolism*. The Journal of Biological Chemistry, 2001. **276**(16): p. 12856-12863.
36. Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L, *The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation*. Nat Rev Drug Discov, 2004. **3**: p. 771-784.
37. Pagatto D, et al., *The emerging role of endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance*. Endocr Rev, 2006. **27**: p. 73-100.
38. Osei-Hyiaman D, DePetrillo M, Pacher Pal, *Endocannabinoid activation at hepatic CBR1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity*. The Journal of Clinical Investigation, 2005. **115**: p. 1298-1305.
39. Coutts A, Izzo A, *The gastrointestinal pharmacology of cannabinoids: an update*. Current Opinion in Pharmacology, 2004. **4**: p. 572-579.
40. Cota D, et al., *The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis*. Journal of Clinical Investigation, 2003. **112**: p. 423-431.
41. Maeda N, et al., *Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30*. Nature Medicine, 2002. **8**(7): p. 731-737.

42. Mallat A, Lotersztajn S, *Endocannabinoids as novel mediators of liver diseases*. Journal of Endocrinological Investigation, 2006. **29**: p. 58-65.
43. Teixeira-Clerc F, Julien B, Grenard P, *et al.*, *CBI cannabinoid receptor antagonism: a novel strategy for the treatment of liver fibrosis*. Nature Medicine, 2006. **12**: p. 671-676.
44. Walter L, Stella N, *Cannabinoids and neuroinflammation*. British Journal of Pharmacology, 2004. **141**: p. 775-785.
45. Gutierrez T, Farthing JN, Zvonok AM, Makriyannis A, Hohmann AG, *Activation of peripheral cannabinoid CB1 and CB2 receptors suppresses the maintenance of inflammatory nociception: a comparative analysis*. Br J Pharmacol, 2007. **150**(2): p. 153-163.
46. Mechoulam R, Fride R, Di Marzo V, *Endocannabinoids*. European Journal of Pharmacology, 1998. **359**: p. 1-18.
47. McEwan L, *MS pain: it's real and it can be treated*, in *Multiple sclerosis international federation*. 2000, [http://www.msif.org/en/symptoms\\_treatments/ms\\_by\\_topic/pain/ms\\_society\\_articles/](http://www.msif.org/en/symptoms_treatments/ms_by_topic/pain/ms_society_articles/).
48. GWpharmaceutical, *Sativex®*. 2005, <http://callways.com/sativex.shtml>.
49. Collin C, Davies P, Mutiboko IK, Ratcliffe S, for the Sativex Spasticity in MS Study Group, *Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis*. European Journal of Neurology, 2007. **14**(3): p. 290-296.
50. PRISAM: Patients et Réseaux d'Information Sur les Alternatives Médicales, [www.prisam.cannaweb.cg](http://www.prisam.cannaweb.cg).
51. *Des malades demandent une dépénalisation pour un usage thérapeutique*. Le Monde, 17 mai 2005.
52. Price MR, Baillie GL, Thomas A, *et al.*, *Allosteric modulation of the cannabinoid CB1 receptor*. Mol Pharmacol, 2005. **68**(5): p. 1484-1495.
53. Ducobu J, Sternon J, *Le rimonabant, inhibiteur spécifique du système endocannabinoïde*. Revue médicale de Bruxelles, 2005. **26**: p. 165-168.
54. Sanofi-Aventis, [www.sanofi-aventis.com](http://www.sanofi-aventis.com).
55. Padwall RS, Majumdar SR, *Drug treatments of obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant*. The Lancet, 2007. **369**: p. 71-77.
56. Van Gaal LF, Rissanen AM, Sheen AJ, Ziegler O, Rossner S, for the RIO-Europe study group, *Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study*. The Lancet, 2005. **365**: p. 1389-1397.
57. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet P, *The Metabolic Syndrome*. The Lancet, 2005. **365**(9468): p. 1415-1428.
58. Janssen I, Katzmarzyk P, Ross R, *Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk*. Am J Clin Nutr, 2004. **79**: p. 379-384.
59. Sanofi-Aventis communiqué de presse, *Publication des résultats de l'étude RIO-North America dans le Journal of the American Medical Association*. 14 février 2006.
60. Desprès J-P, Golay A, Sjöström L, *Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia*. New England Journal of Medicine, 2005. **353**(20): p. 2121-2134.
61. Scheen A, *Une étude avec le rimonabant montre une amélioration significative de l'HbA1c et des facteurs de risque cardio-métabolique chez les patients diabétiques*

- de type 2*. Congrès annuel de l'American Diabetes Association à San Diego, Etats-Unis, 2005.
62. International Diabetes Federation, [www.idf.org](http://www.idf.org).
  63. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF; RIO-Diabetes Study Group., *Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study*. The Lancet, 2006. **368**(9548): p. 1660-1672.
  64. Fernandez JR, Allison DB, *Rimonabant Sanofi-Synthelabo*. Curr. Opin. Investg. Drugs, 2004. **5**: p. 430-435.
  65. Egora, *Passeport européen pour le rimonabant*. 2006, [www.egora.fr](http://www.egora.fr).
  66. Egora, *Rimonabant obtient son AMM dans l'Union Européenne*. 2006, [www.egora.fr](http://www.egora.fr).
  67. *Rimonabant dans l'obésité: quelques kilos en moins mais trop d'inconnues*. Prescrire, juin 2006. **273**(405-409).
  68. Brafman N, *La commercialisation de la pillule anti-obésité de Sanofi-Aventis est menacée aux Etats-Unis*, in *Le Monde*. 14 juin 2007, [www.lemonde.fr](http://www.lemonde.fr).

## ANNEXES

Annexe 1 : Fiche de bon usage du médicament : Quel place pour le rimonabant dans l'obésité ou le surpoids ?

## Quelle place pour le rimonabant (Acomplia®) dans l'obésité ou le surpoids ?

La prise en charge de l'obésité et/ou du surpoids s'inscrit dans un suivi médical adapté et repose avant tout sur le maintien d'un régime hypocalorique et la pratique d'une activité physique régulière. Un traitement médicamenteux ne doit être instauré qu'en deuxième intention, en association à la poursuite de ces mesures.

### L'ESSENTIEL

#### Le rimonabant

Ce médicament est le premier antagoniste sélectif des récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CB1) centraux et périphériques. Le système endocannabinoïde participe notamment à l'homéostasie énergétique en agissant sur le métabolisme du glucose et des lipides et sur la sensation de satiété.

Ce mécanisme d'action et les données des essais cliniques font craindre principalement la survenue d'effets indésirables neuropsychiatriques (troubles de l'humeur avec symptômes dépressifs, irritabilité, anxiété, vertiges et insomnie). En conséquence, un traitement par rimonabant ne doit pas être instauré chez un patient présentant un épisode dépressif en cours.

Le rapport bénéfice/risque de ce médicament n'a pas été évalué au-delà de 2 ans.

#### Les indications de l'AMM

Le rimonabant a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans le traitement des patients obèses (indice de masse corporelle [IMC]  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) ou en surpoids (IMC  $> 27$  kg/m<sup>2</sup>) avec facteurs de risque associés, tels que diabète de type 2 ou dyslipidémie, en association au régime et à l'exercice physique.

Il n'a pas été étudié et ne doit pas être prescrit dans d'autres indications (lutte contre la prise de poids liée au sevrage tabagique, amincissement à des fins esthétiques...).

#### Une indication remboursable limitée

Le remboursement du rimonabant est réservé aux patients obèses (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) et diabétiques de type 2, insuffisamment contrôlés par une monothérapie par metformine ou par sulfamide, et dont l'HbA1c est comprise entre 6,5% et 10%. Le traitement par le rimonabant doit être associé au régime et à l'activité physique.

En effet, la Commission de Transparence de la HAS considère que le SMR\* du rimonabant (en association au traitement antidiabétique oral) n'est suffisant pour justifier sa prise en charge que dans cette indication. Chez ces patients, le SMR est modéré et le médicament apporte une ASMR\*\* mineure.

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt clinique en fonction de sa place dans la stratégie thérapeutique et de son apport en termes de santé publique. La Commission de Transparence de la HAS évalue cet intérêt clinique, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour être pris en charge par la collectivité.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

## Quelle est la stratégie thérapeutique contre l'obésité et le surpoids ?

- La surcharge pondérale est évaluée par le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC = poids en kg/carré de la taille en m). Le surpoids correspond à un IMC compris entre 25 et 29. L'obésité (IMC  $\geq$  30) est une pathologie chronique aux complications potentiellement graves (augmentation du risque cardiovasculaire notamment). Les risques de mortalité et de morbidité sont corrélés au degré de surpoids.
- La prise en charge recommandée de la surcharge pondérale repose sur :
  - la recherche et le traitement des complications ou facteurs de risques associés (HTA, dyslipidémie, diabète...).
  - les mesures hygiéno-diététiques : activité physique, régime alimentaire, voire psychothérapie de soutien.
- Le traitement médicamenteux n'est indiqué qu'en cas d'échec des mesures hygiéno-diététiques poursuivies pendant trois mois. Ces dernières doivent être maintenues et associées au médicament.
  - le rimonabant (Acomplia<sup>®</sup>, voir ci-après) est indiqué dans le traitement de l'obésité ou du surpoids (lorsque l'IMC est supérieur à 27), avec facteurs de risque associés. Sa prise en charge est justifiée dans une partie de ses indications.
  - deux autres médicaments, l'orlistat (Xenical<sup>®</sup>) et la sibutramine (Sibutral<sup>®</sup>) ont une indication dans l'obésité et le surpoids, mais la Commission de la Transparence a jugé leur SMR insuffisant et ils ne sont pas remboursables. Ils ne seront pas traités dans le cadre de cette fiche.
- La chirurgie (anneau gastrique...) est à réserver à certaines formes d'obésité morbide. Une prise en charge pluridisciplinaire est nécessaire.

## Quelles sont les données d'efficacité du rimonabant ?

- L'efficacité du rimonabant sur la perte de poids a été évaluée chez des sujets adultes, obèses ou en surpoids avec comorbidités, sur la base des quatre études cliniques du programme RIO (Rimonabant In Obesity) : RIO Diabetes, RIO Lipids, RIO Europe et RIO North America. Ces études randomisées en double aveugle contre placebo, ayant duré 1 à 2 ans, ont inclus au total plus de 6 600 patients, dont 5 000 ont effectivement reçu du rimonabant (5 ou 20 mg par jour), tous les patients devant respecter des mesures hygiéno-diététiques (régime hypocalorique adapté et activité physique).

À la dose de 20 mg/jour, le rimonabant entraîne après un an de traitement une diminution moyenne du poids de 6,5 kg chez les patients obèses ou en surpoids avec comorbidités (contre 1,6 kg sous placebo), et de 5,3 kg chez les patients diabétiques et en surpoids ou obèses (contre 1,4 kg sous placebo). Dans les quatre études RIO, 1 patient sur 2 a perdu au moins 5% de son poids initial dans le groupe rimonabant 20 mg, contre 1 patient sur 5 dans le groupe placebo.

Cette réduction pondérale s'est maintenue chez les patients traités pendant 2 ans, mais une reprise progressive du poids a été constatée en cas d'arrêt du traitement.

Par ailleurs, une amélioration modeste de certains autres paramètres a été observée. En particulier, chez les patients diabétiques de type 2 obèses ou en surpoids traités par metformine ou par un sulfamide hypoglycémiant, une baisse moyenne de 0,6% de l'HbA1c a été observée sous rimonabant 20 mg, contre une hausse de 0,1% sous placebo.

L'effet du rimonabant a été étudié chez des patients bénéficiant d'un régime modérément hypocalorique prescrit par un diététicien et encouragés à augmenter leur activité physique. L'efficacité du traitement ne peut donc pas être dissociée de la prise en charge globale de l'obésité ou du surpoids, qui repose avant tout sur l'application d'un régime hypocalorique et la pratique d'une activité physique régulière.

- En conséquence, l'indication retenue par l'AMM est limitée au traitement des sujets obèses (IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) ou en surpoids (IMC > 27 kg/m<sup>2</sup>) avec des facteurs de risque associés, tels que le diabète de type 2 ou une dyslipidémie, en association à un régime hypocalorique et à l'exercice physique. La posologie reconnue par l'AMM est de 20 mg/jour.

## Quel est l'avis de la HAS ?

- ❏ Lors de l'examen du dossier du rimonabant, la Commission de la Transparence de la HAS a constaté qu'elle ne disposait :
  - d'aucune donnée évaluant l'effet du rimonabant sur la morbi-mortalité ;
  - d'aucune donnée au delà de 2 ans de traitement ;
  - d'aucune étude clinique comparative directe entre le rimonabant et un autre médicament.

Selon la Commission de la Transparence, le service médical rendu (SMR) par le rimonabant est modéré chez les patients à la fois obèses ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) et diabétiques de type 2, insuffisamment contrôlés par une monothérapie par metformine ou par sulfamide, en association au traitement antidiabétique oral, au régime et à l'activité physique. Chez ces patients, le rimonabant apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR de niveau IV).

Le service médical rendu par le rimonabant est insuffisant dans les autres indications autorisées par l'AMM.

Conformément à l'avis de la Commission de la Transparence, le remboursement d'Acomplia® est limité aux patients à la fois obèses ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) et diabétiques de type 2, insuffisamment contrôlés par une monothérapie par metformine ou par sulfamide, et dont l'HbA1c est comprise entre 6,5% et 10%. Le rimonabant représente une nouvelle possibilité thérapeutique chez ces patients.

- ❏ La Commission de la Transparence souligne que le traitement par rimonabant sur ce terrain doit être associé au traitement antidiabétique oral, au régime et à l'activité physique.
- ❏ Par ailleurs, la Commission de la Transparence ne recommande pas la prescription du rimonabant chez les patients ayant un antécédent de dépression caractérisée.

## Quels sont les risques liés à la prise de rimonabant ?

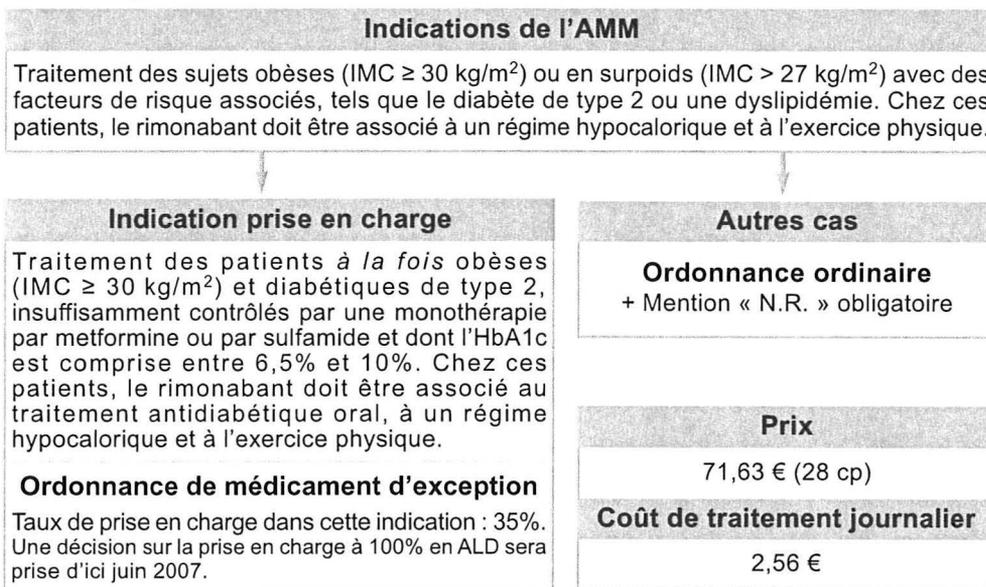
- ❏ Au cours des essais cliniques d'une durée d'un an, les effets indésirables les plus fréquemment observés à la dose de 20 mg par jour de rimonabant ont été principalement d'ordre neuropsychique et digestif. Ils résultent du mode d'action pharmacologique du médicament.
- ❏ Au cours de la première année de traitement, le rimonabant est susceptible d'entraîner :
  - des troubles dépressifs (3,2 % des patients traités dans les essais cliniques) et des troubles de l'humeur avec symptômes dépressifs (4,8%), contre 1,6% et 3,1% sous placebo ;
  - une anxiété : 5,6% des patients traités, contre 2,4% sous placebo;
  - des troubles du sommeil, majoritairement des insomnies : 5,4% des patients traités, contre 3,2% sous placebo ;
  - des sensations vertigineuses : 7,5% des patients traités, contre 4,9% sous placebo;
  - des hypoesthésies : 1,6% des patients traités, contre 0,6% sous placebo ;
  - des nausées (11,9% des patients traités), de la diarrhée (6,3%) et des vomissements (4%), contre 4,9%, 4,8% et 2,2% sous placebo.

Globalement, 15,7% des patients ayant reçu du rimonabant (contre 7,8% sous placebo) ont arrêté le traitement en raison de la survenue d'effets indésirables. Les effets le plus souvent en cause ont été : nausées, troubles de l'humeur avec symptômes dépressifs, troubles dépressifs, anxiété et sensations vertigineuses.

Par ailleurs, il a été mis en évidence chez l'animal que le rimonabant pouvait avoir un effet proconvulsivant.

- En conséquence :
  - Acomplia® ne doit pas être prescrit chez les patients présentant un épisode dépressif caractérisé. Un traitement adapté du syndrome dépressif doit d'abord être instauré et le traitement par rimonabant ne pourra être envisagé qu'une fois l'épisode dépressif guéri. En effet, il n'est pas recommandé d'utiliser le rimonabant chez les patients traités par antidépresseurs en raison du nombre limité de données sur l'association antidépresseurs et rimonabant.
  - Le traitement par rimonabant ne doit être instauré qu'avec une grande prudence chez les patients présentant des antécédents dépressifs et doit dans ce cas faire l'objet d'une surveillance attentive, en particulier durant les premiers mois de traitement.
  - Une surveillance particulière est nécessaire chez les patients traités par Acomplia® ayant des antécédents d'épilepsie ou d'épisodes convulsifs.
  - Acomplia® ne doit pas être utilisé chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère et doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée.
  - Acomplia® ne doit pas être utilisé en cas d'insuffisance rénale sévère.
  - L'utilisation d'Acomplia® est contre-indiquée pendant l'allaitement. Elle n'est pas recommandée pendant la grossesse : toute patiente sous traitement signalant la survenue d'une grossesse doit être dirigée vers un spécialiste pour avis.

## Prescription du rimonabant



- La commercialisation du rimonabant est accompagnée par l'Afssaps d'un plan de gestion des risques (PGR) visant à assurer le bon usage et la sécurité d'emploi du médicament dans le cadre strict de ses indications. Pour plus d'information, consultez la fiche PGR publique du rimonabant, disponible sur le site [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr).

⚠ Tout effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à l'administration d'Acomplia® doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet de l'Afssaps : [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr) ou dans le fascicule Informations pratiques du dictionnaire Vidal®).

# HAS

Validé par la Commission de la Transparence de la HAS et la Commission d'AMM de l'Afssaps, ce document a été élaboré à partir des données de l'AMM, des études disponibles et de l'ensemble des avis de la Transparence. Ces avis sont disponibles sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Avril 2007

THESE SOUTENUE PAR : Céline SERIS, épouse PICCARRETA

TITRE : « Système endocannabinoïde : une nouvelle voie thérapeutique »

La connaissance de plus en plus approfondie du système endocannabinoïde, de ses cibles et de ses régulations permet d'envisager son implication dans divers états physiopathologiques. Les thérapeutiques mises au point à partir de ces connaissances vont soit dans le sens d'une activation du système endocannabinoïde, soit dans le sens d'une inhibition de celui-ci.

Une législation peu à peu assouplie dans certains pays a permis la mise en place d'essais cliniques de plus grande envergure en terme de nombre de patients inclus et de durée de traitements. La qualité des essais cliniques est essentielle pour répondre à la question de l'utilité médicale de molécules modulant le système endocannabinoïde.

Les pathologies cardiométaboliques représentent la principale cause de mortalité dans le monde à l'heure actuelle. Le traitement des facteurs de risque tels que l'obésité abdominale, la dyslipidémie, l'insulinorésistance et le diabète de type 2 se trouve donc au cœur des préoccupations des acteurs de santé publique et de l'ensemble des professionnels de santé. Le système endocannabinoïde par le biais de son récepteur CB1 est un des systèmes régulateurs des réserves énergétiques. La surabondance d'aliments fortement attractifs dans les pays développés engendre une sursollicitation du récepteur CB1, et par conséquent un dérèglement profond du métabolisme associé à un stockage excessif de lipides dans le tissu adipeux.

En bloquant les récepteurs CB1, le rimonabant (Acomplia®) améliore les facteurs de risque cardiométaboliques. Sa récente mise sur le marché en France fait suite aux résultats satisfaisants des études de phase III RIO menées par le laboratoire Sanofi-Aventis. L'avenir d'Acomplia® dépendra des résultats obtenus au sein de la population générale, du réel bénéfice du traitement en

terme de diminution de la morbidité et de la mortalité, et des données de pharmacovigilance concernant d'éventuels troubles de l'humeur mis en évidence lors des études de phase III.

Les endocannabinoïdes interagissent avec de nombreux neurotransmetteurs et régulent l'expression de plusieurs gènes. L'implication du système endocannabinoïde dans de grandes fonctions de l'organisme a ouvert la voie à leur application thérapeutique dans des domaines aussi variés que : la douleur (Sativex®), les nausées chimioinduites (Marinol® et Cesamet®), l'anorexie en fin de vie (Marinol®), l'obésité et les désordres métaboliques qui l'accompagnent (Acomplia®).

Ces spécialités déjà commercialisées s'annoncent probablement comme les premières molécules issues de la connaissance du système endocannabinoïde. La recherche s'intéresse activement à ce domaine et de gros espoirs résident dans des études en cours. Elles pourraient aboutir à des traitements de troubles neurologiques tels que la sclérose en plaques et les lésions cérébrales, des traitements anti-glaucomeux, anti-inflammatoires ou encore anti-tumoraux. Mais la diversité des cibles du système endocannabinoïde suggère par la même occasion les potentiels effets indésirables des traitements le modulant dont il faudra s'affranchir.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le

LE DOYEN



Professeur Renée GRILLOT



LE PRESIDENT DE THESE

Professeur Vincent DANIEL





# Serment

des

# Apothécaires

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.



**Céline SERIS, épouse PICCARRETA**

**Titre de la thèse :    **SYSTEME ENDOCANNABINOÏDE :**  
**UNE NOUVELLE VOIE THERAPEUTIQUE****

**Résumé de la thèse :**

Depuis l'Antiquité, l'homme fait usage de préparations à base de Cannabis, car de tout temps, de nombreuses propriétés furent attribuées à cette plante. D'autre part, il faut admettre que les propriétés psychoactives de cette plante sont à l'origine de sa popularité ce qui implique de ne pas négliger l'aspect toxicologique lié à sa consommation.

Depuis l'identification en 1990 du système endocannabinoïde, *Cannabis sativa* se trouve au premier plan d'une autre scène, la recherche scientifique.

Décrypter et comprendre le fonctionnement du système endocannabinoïde, ses cibles et ses régulations nous amène à admettre son implication dans divers états physiopathologiques. Mes recherches s'articulent donc sur deux axes essentiels, à savoir la pharmacologie du système endocannabinoïde et ses applications thérapeutiques.

Grâce à l'assouplissement de la législation dans certains pays, des essais cliniques et études de grande envergure ont été menés. L'envergure, la qualité et les résultats de ses études détermineront l'intérêt et l'utilité médicale de molécules modulant le système endocannabinoïde.

**Mots-clés :** cannabis, système endocannabinoïde, rimonabant, Acomplia®, obésité

Thèse soutenue le 5 juillet 2007 devant le jury composé de :

M. le professeur Vincent DANIEL, président du jury

M. le professeur Christophe RIBUOT, directeur de thèse

Mme le docteur Magali BAUDRANT

Mme le docteur Brigitte CLAPOT

**Adresse :** Céline PICCARRETA 6 allée des Amphores 38240 Meylan