HAL open science

Stomatodynie et cannabis

Olivia Magnaudeix

To cite this version:

Olivia Magnaudeix. Stomatodynie et cannabis. Chirurgie. 2015. dumas-01561484

HAL Id: dumas-01561484

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01561484v1

Submitted on 12 Jul 2017

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.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

UNIVERSITE D'AUVERGNE CLERMONT-FERRAND I
UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année 2015 Thèse n°

T H E S E

Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE-DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le 17/11/2015

PAR

Olivia MAGNAUDEIX

(Née le 09/04/1990)

Stomatodynie et cannabis

J U R Y :

Président : Monsieur ORLIAGUET, Professeur des Universités

Assesseurs : Madame MELIN, Maître de conférences des Universités

Madame GREMEAU-RICHARD, Maître de conférences des Universités

Monsieur PIONCHON, Maître de conférences des Universités

J'adresse mes profonds remerciements,

***A Monsieur Orliaguet**, professeur des universités, pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider le jury de cette thèse.*

Je vous suis reconnaissante pour votre enseignement dans le cadre de la permanence des soins.

Je vous adresse mes sincères remerciements.

***A Madame Gremeau-Richard**, maître de conférences, je vous remercie sincèrement d'avoir inspiré et dirigé ce travail.*

Merci pour la confiance, l'écoute et la disponibilité que vous m'avez accordées durant la réalisation de cette thèse.

Vous êtes un exemple de gentillesse en toutes circonstances, aussi bien avec les étudiants qu'avec les patients, auprès desquels vous nous avez à tous beaucoup appris.

***A Madame Melin**, maître de conférences, pour avoir accepté de siéger dans ce jury et de juger ce travail. Je vous remercie également pour les corrections que vous avez apportées à cette thèse.*

Veuillez croire en mes respectueux remerciements.

***A Monsieur Pionchon**, maître de conférences, je vous remercie sincèrement pour vos conseils avisés et pour votre implication dans la lecture de cette thèse.*

Soyez assuré de mon profond respect.

***A Daniella**, assistante hospitalo-universitaire, merci pour ce début de clinique «tout en douceur» et en confiance, merci pour votre générosité.*

A mes chers parents *que j'aime tant et qui me le rendent bien, ou peut-être est-ce l'inverse! Les études sont enfin finies pour vous aussi! Merci du fond du cœur d'être toujours à deux pas derrière moi depuis toujours…*

A mes frères et à mes belles-sœurs *qui ont fait de si beaux enfants.*

A Emilie*, merci de m'avoir fait confiance, j'ai beaucoup appris et passé de très bon moments avec vous à Marlotte… Marlotte où j'ai reçu un très beau cadeau pour mes 25 ans que je n'oublierai jamais!*

A Célia et Thomas*, Je vous souhaite le meilleur, de nombreuses années de bonheur, de complicité et d'amour!*

Mes chers Pierre-Joseph, Vincent et Thomas, mes chères Célia, Marine et Emilie puissions-nous garder pour toujours cette affection et cette proximité qui nous lient même à distance!

A mes grands-parents*, merci Papi et Mamie de Bort pour votre grande générosité et les bons moments passés ensemble. A la mémoire de Papi Pierre et Mamie qui sont toujours dans mon cœur.*

A mes oncles et tantes, à tous mes cousins et cousines*. Julien et Pote, je vous remercie d'être si souvent là en cas d'ennui les week-ends à Ussel! Merci pour vos services toujours rendus de bon cœur!*

A mon parrain et sa FeuFeu, *tu me parraines à distance mais vous savez toujours être présents dans les bons moments!*

A Carole et Stéphanie*, quel plaisir de travailler avec vous dans cette confiance et cette gentillesse ambiantes!*

A Emilien et Marie-Danièle*, le staff de la section numérique! L'assistance technique aura été de qualité!*

A Marie-Danièle, Thierry et Clémentine*, merci pour votre gentillesse et votre bonne humeur en toutes circonstances. Clémentine, je te souhaite toute la réussite possible pour cette année! … et merci aux Calets pour les bons moments passés ensemble!*

A mes super amies (et consorts!) *présentes dans les meilleurs moments et les moins bons: Docteur Dou Little, Nome, Lauren, Cécile et Cha***, j'espère que l'on ne sera jamais très loin et que l'on arrivera à s'aménager des week-ends groupies à intervalles réguliers!*

A Thibaut et Louise*, merci pour cette grande amitié qui nous lie tous les 4! Chaque moment passé avec vous rime avec détente, bonne humeur, confiance, copinade et bonne bouffe! J'espère de tout cœur que nous partagerons les meilleurs moments de notre vie!*

A mes copains et copines de promo*, Nini, Cub, Axel, Benichou, Héléna, Ben, Lambert (ma cajole), Julie, Béné, Loulou, Julien, Eléonore, Dupin, Ilies, Macha, je passerais bien quelques WEI, Bodégas, ou voyages de promo encore avec vous!*

A Edoardo*, mon fillot, et* ***Etienne*** *mes binômes de choc!*

A tonton Cambuy et tonton mimile (et leurs ptites femmes)*, qui s'occupent si bien de Booba et Célestine. Merci à Rémi, Camille, Martin et Mathieu, les moments passés avec vous sont toujours agréables!*

A mes amis d'Ussel*, Tristan, Laura et Julien, désormais les retrouvailles se font plus espacées et plus brèves, mais toujours dans la joie et la bonne humeur!*

…et pour finir merci pour tout ce que tu m'apportes Arnaud, et pour tout ce que nous commençons à construire ensemble, je ne rajoute rien je t'ai déjà tout dit…

Table des matières

I INTRODUCTION 6
II LA STOMATODYNIE 8
1) *Caractéristiques* 8
2) *Traitement* 10
III LES CANNABINOIDES 13
1) *Le cannabis, ses récepteurs, son fonctionnement* 13
2) *les principales indications médicales du cannabis* 16
a) *La législation* 16
b) *Le Marinol®* 18
c) *Le Sativex®* 18
d) *Le cannabis fumé* 20
3) *Indications des cannabinoïdes en douleur chronique orofaciale* 22
4) *Cannabis et stomatodynie* 24
IV CONSULTATION AVEC MADAME B. 26
V CONCLUSION 28
Bibliographie 30

I INTRODUCTION

La stomatodynie est une douleur chronique caractérisée par des sensations continues et spontanées de brûlure des muqueuses buccales sans qu'aucune lésion clinique, anomalie radiologique ou biologique ne puissent être détectée.

La prévalence de la stomatodynie varie d'une étude à l'autre en fonction des différentes méthodologies utilisées et/ou des populations étudiées. Ainsi, elle oscille de 26% lorsque l'étude est réalisée au sein d'une clinique spécialisée dans le traitement de la ménopause (Basker et al, 1978) à 0,7% de la population générale (Tammiala-Salonen et al, 1993). Les femmes sont plus fréquemment concernées que les hommes, la proportion étant d'1 homme pour 3 à 21 femmes (Grushka, 1987; Lamey et Lewis, 1989; Gorsky et al, 1991; Tourne et Fricton, 1992; Tammiala-Salonen et al, 1993).

Les patients atteints de stomatodynie peuvent souffrir d'une pathologie psychiatrique et/ou d'anxiété (Browning et al, 1987; Tourne et Fricton, 1992; Eli et al, 1994; Murray et al, 1996) et un certain nombre d'entre eux sont cancérophobes (Grushka, 1987; Lamey et Lewis, 1989 ; Lipton et al, 1997) La perception et la description des symptômes ou de la douleur sont donc parfois influencées par ces états. Rojo et al. montrent en 1993, que 51% des patients stomatodyniques, inclus dans son étude, ont un diagnostic de pathologie psychiatrique, dont la dépression en est le principal. Certains auteurs, notamment Marty en 1969, ont avancé par le passé, une étiologie purement psychosomatique à travers le concept de dépression essentielle. Néanmoins, aujourd'hui, cette conception univoque est largement dépassée puisque la stomatodynie est sous-tendue par un mécanisme neuropathique altérant les fonctions sensorielles et émotionnelles au niveau du système nerveux périphérique et/ou central. D'ailleurs, une étude menée par Rojo en 1994, a montré qu'il n'y avait pas de différences psychopathologiques significatives entre les patients stomatodyniques et les patients contrôles du même âge et du même sexe.

La prise en charge peut être médicamenteuse ou non-médicamenteuse. Les traitements pharmacologiques les plus usités sont la gabapentine (Neurontin®), le clonazépam (Rivotril®) par voie systémique ou topique et l'administration de capsaïcine. (Lopez-D'Alessandro, 2010; Gremeau-Richard et al, 2004; Petruzzi et al, 2004). De nombreuses autres molécules ont fait l'objet d'études ouvertes et leur efficacité n'a pas été contrôlée, c'est le cas notamment des antidépresseurs tricycliques ou des benzodiazépines.

Malheureusement, il arrive que cet arsenal thérapeutique s'avère inefficace laissant les patients dans une grande souffrance tant physique que psychologique et entrainant un effondrement de leur qualité de vie.

L'usage du cannabis médical remonte à plusieurs siècles, notamment en Chine, et s'appliquait plus particulièrement aux infections parasitaires, aux hémorragies ou aux vomissements. L'utilisation du cannabis comme drogue récréative a introduit une importante controverse socio-médico-légale quant à son utilité thérapeutique. Cependant, les découvertes scientifiques de ces 20 dernières années sur le cannabis et ses dérivés, et en particulier sur ses récepteurs dans l'organisme, suggèrent que celui-ci pourrait être une alternative dans le traitement de certains troubles ou maladies. En effet, de nombreuses études tendent à montrer le potentiel thérapeutique du cannabis et des cannabinoïdes en tant qu'antiémétiques, antispasmodiques, analgésiques, anti-inflammatoires ou encore neuroprotecteurs (Zhornitsky et Potvin, 2012).

Concernant les douleurs orofaciales chroniques, peu de travaux ont été réalisés pour évaluer la pertinence et l'efficacité potentielles de médecine à base de cannabis. Cependant, certaines études sur les cannabinoïdes laissent entrevoir l'espoir d'une nouvelle voie thérapeutique dans la prise en charge de ces douleurs résistantes.

Dans ce travail, nous relaterons le cas d'une patiente atteint d'une stomatodynie rebelle aux thérapeutiques les plus usuelles et pour qui le cannabis a été d'une efficacité remarquable.

A travers ce cas clinique et l'étude de la bibliographie, nous chercherons à évaluer l'efficacité du cannabis chez les patients atteints de stomatodynie. Les différentes possibilités d'administration du cannabis, sa tolérance et les possibles effets secondaires seront également appréciés.

II LA STOMATODYNIE

1) Caractéristiques

La stomatodynie concerne majoritairement les femmes, le rapport le plus couramment cité étant d'environ 1 homme pour 10 femmes (Woda et Pionchon, 1999; Scala et al, 2003; Lamey et al, 2005). Ces femmes ont un âge moyen de 60 ans et seulement 10% d'entre elles ne sont ni en cours de ménopause ni ménopausées (Main et Basker, 1983; Gorsky et al, 1987,1991; Lamey et Lamb, 1988; Maresky et Van der Bul, 1993 ; Zachariasen, 1993).

La douleur peut être localisée au palais, aux lèvres, aux gencives et à la muqueuse pharyngienne, cependant, la pointe de la langue est le site le plus souvent atteint (Lamey et Lamb, 1994). La sensation de brûlure est bilatérale, symétrique et ne correspond pas à un trajet nerveux. Elle est continue pendant toute ou une partie de la journée et n'est présente que durant l'éveil (Woda et al, 1998). La douleur est généralement spontanée mais peut être déclenchée ou aggravée par certains aliments, en particulier ceux épicés ou acides (Tourne et Fricton, 1992). A l'inverse, la prise de nourriture ou de boissons peut diminuer les sensations douloureuses (Grushka, 1987, Mohri et al, 2010). L'intensité de la douleur varie d'un sujet à l'autre, elle est modérée à sévère sans présenter de caractère paroxystique.

Certains symptômes accompagnent fréquemment la stomatodynie, comme une xérostomie chez 40 à 50 % des patients (Huang et al, 1996) et/ou une dysgueusie chez 30 à 40 % d'entre eux (Tammiala-Salonen et al, 1993; Ship et al, 1995). De plus, ces patients sont connus pour être particulièrement anxieux, dépressifs et cancérophobes. Le rôle de l'anxiété semble d'ailleurs plus important que celui de la dépression (Lamey et al, 2005). De nombreux cliniciens ont insisté sur l'existence d'un stress majeur survenu lors d'un élément de vie ancien, (Hammaren et Hugoson, 1989; Lamey et al, 2005) entraînant ultérieurement une mauvaise adaptation face aux stress (Zakrzewska, 1995). Au final, ceci pourrait aboutir à une altération des réactions émotionnelles

concomitantes à une dérégulation de la réponse cortico-surrénalienne lors des stimulations stressantes rencontrées au quotidien.

Cette douleur chronique est le fruit d'une altération des fonctions sensorielles centrales et/ou périphériques. Ces altérations sont attribuées à un dysfonctionnement des fibres de petits diamètres. Les examens histologiques réalisés après biopsies des muqueuses linguales chez des patients atteints de stomatodynie montrent une dégénérescence des fibres de petit diamètre (Lauritano et al, 1998; Lauria et al, 2005; Yilmaz et al, 2007; Forsell et al, 2008) et en particulier une plus faible quantité de fibres nerveuses intra-épithéliales. De façon similaire, la densité d'innervation épithéliale au niveau des papilles est significativement plus basse chez ces malades et il existe une corrélation positive entre cette perte de fibres et la durée de la symptomatologie (Lauria et al, 2005). Une altération périphérique est également suggérée par les résultats des études psychophysiques qui ont montré une diminution de la tolérance à la brûlure (Grushka, 1987; Grushka et al, 1987), une augmentation du seuil de douleur après stimulation au laser argon (Svensson et al., 1993) et une augmentation du seuil de la douleur et de la durée de la sensation de brûlure (Ito et al., 2002). De plus, Forssell et al. (2002) ont rapporté que près des 3/4 des patients présentaient des signes d'hypoesthésie thermique suggérant un déficit de la fonction des fibres afférentes primaires. D'autres études psychophysiques montrent des résultats discordants voir opposés (Gremeau-Richard et al, 2010). En effet, il n'y a pas de cohérence d'ensemble dans les résultats des travaux menés (sans doute du fait des différences entre les protocoles) et une conclusion générale concernant une hypo, une normo ou une hyper esthésie/algie chez les patients stomatodyniques est donc difficile à donner. Même s'il convient de rester prudent face aux différents résultats obtenus, il semblerait que les fibres sensitives trigéminales de petit calibre soient le site principal des modifications dues à la maladie (Forssell et al, 2002) ce qui pourrait rapprocher la stomatodynie de certaines neuropathies des petites fibres observées dans d'autres parties du corps (Orstavik et al, 2003).

Plus récemment, des atteintes du système nerveux central ont été mises en évidence grâce aux techniques d'imageries cérébrales. En effet, les résultats obtenus avec la tomographie par émission de positons ont montré une régulation à la hausse des récepteurs D2/D3 chez les patients souffrant de stomatodynie, suggérant une activité

réduite de la dopamine endogène (Hagelberg et al., 2003). Pour cette même condition, Jaaskelainen et al. (2001) ont mis en relief une diminution de la dopamine présynaptique chez ces patients.

Ainsi, grâce aux résultats de ces études, il est maintenant possible de considérer que la stomatodynie est sous-tendue par un mécanisme neuropathique altérant les fonctions sensorielles centrales et/ou périphériques. Cependant, le processus pathologique entraînant ces modifications du système nerveux périphérique ou central reste à élucider. La nature neuropathique de la stomatodynie pourrait être due à d'importantes modifications impliquant les hormones stéroïdiennes gonadiques et surrénaliennes, ainsi que des molécules identiques ou voisines, mais synthétisées localement. Plus précisément, la diminution des niveaux d'hormones gonadiques résultant de la ménopause s'associant aux perturbations du contrôle des glucocorticoïdes induites par le contexte anxio-dépressif pourrait générer, à travers une dysrégulation de la synthèse des stéroïdes neuroactifs, une action délétère sur les tissus nerveux et engendrer une neuropathie périphérique et/ou centrale à l'origine de la stomatodynie. Ainsi, les modifications hormonales et les troubles anxieux chroniques constitueraient des facteurs de risque associés au possible développement de cette entité douloureuse (Woda A et al, 2009). Il s'agit d'une des pistes possibles mais d'autres sont également à explorer comme le rôle de la salive (Chimenos-Kustner et Marques-Soares ; 2002), du système dopaminergique (Hagelberg et al, 2003) ou encore des facteurs neurotrophiques liées aux cellules gliales (Shinoda et al, 2015).

2) Traitement

La prise en charge des patients atteints de stomatodynie se révèle particulièrement difficile et les rémissions spontanées sont rares. De nombreuses molécules administrées chez les patients stomatodyniques n'ont pas fait l'objet d'études scientifiques rigoureuses mais sont couramment prescrites soit parce qu'elles sont efficaces dans des indications voisines (autres douleurs d'origine neuropathique ou fonctionnelle) soit par habitude. Il s'agit principalement des antidépresseurs tricycliques, des gabapentinoïdes, des dérivés morphiniques et des anesthésiques en application topique.

Seules 6 études randomisées et contrôlées ont montré une certaine efficacité dans la prise en charge de cette douleur rebelle. Il s'agit de 4 essais pharmacologiques et de 2 essais non pharmacologiques :

- Tout d'abord, les thérapies cognitivo-comportementales, testées lors de 2 études randomisées et contrôlées se sont révélées efficaces. En effet, selon la première étude, une heure de thérapie par semaine durant 4 mois permettrait de diminuer significativement l'intensité des brûlures (Bergdahl et al, 1995). Dans la seconde étude, la thérapie cognitive testée seule ou en association avec l'administration d'acide alpha-lipoïque (un antioxydant ayant des propriétés neuro-régénératives) montre de bons résultats (Femiano et al, 2004).

Récemment, l'usage d'une protection linguale réalisée en polyéthylène et portée 15 minutes 3 fois par jour, seule ou en association avec de l'Aloè Vera, s'est révélé être un outil intéressant chez les patients stomatodyniques pour qui le contact avec les dents ou la prothèse augmente la symptomatologie douloureuse (Lopez-Jornet et al, 2011 et 2012).

- Concernant les prises en charges médicamenteuses, l'acide α-lipoïque seul (600mg par jour) apporterait une amélioration significative et durable chez 73% des patients (Femiano, 2000; Femiano, 2002a; Femiano 2002b, Femiano2004 a, b). Ce résultat a néanmoins été remis en cause dans d'autres études contrôlées (Carbone, 2008; Calvalcanti, 2009; Lopez-Jornet, 2009) et mériterait donc d'être confirmé d'autant plus que tous les résultats positifs sont apportés par la même équipe, ce qui pose un sérieux problème. Par contre, la Gabapentine (de 100 à 600 mg 3 fois par jour) seule ou en association avec l'acide α-lipoïque montre une bonne efficacité par rapport au placebo (Lopez-D'Alessandro, 2010).

Une autre étude randomisée et contrôlée, rapporte que l'administration de capsaïcine (gélule de 0.25%) apporte un léger soulagement par rapport à la prise d'un placebo. Cependant, d'importants effets indésirables gastro-intestinaux doivent limiter cette prescription (Petruzzi et al, 2004). Par contre, son administration topique, sous forme de bain de bouche (dosé à 0.02%et sur une période d'une semaine) réduirait l'intensité de la douleur de 2 à 3 points sur l'échelle visuelle analogique (Silvestre et al, 2012).

Enfin, les derniers essais bien conduits montrent les effets bénéfiques du Clonazépam en administration topique ou systémique. Concernant l'administration topique, Gremeau-Richard et al (2004) rapportent l'efficacité du clonazépam en application topique sur les muqueuses douloureuses lors d'un essai randomisé et contrôlé. Récemment, Heckmann renforce l'idée du bénéfice apporté par cette molécule en comparaison avec un placebo chez les patients atteints de stomatodynie, mais cette fois en administration systémique (Heckmann, 2011 et 2012). Cette dernière étude confirme l'efficacité de l'absorption systémique du clonazepam rapporté une dizaine d'années plus tôt dans une étude ouverte par l'équipe de Grushka (Grushka et al, 1998).

D'autre part, l'intérêt du double mode d'administration : topique puis systémique (comprimé de Rivotril® sucé puis avalé) a été proposé mais nécessite d'être confirmé lors d'une étude randomisée et contrôlée (Amos K et al, 2011).

Malheureusement, depuis mars 2012, la prescription du clonazépam (Rivotril®) est limitée, en France, aux neurologues et aux pédiatres. En effet, l'ANSM a restreint la prescription de cet antiépileptique car il était prescrit de façon trop anarchique essentiellement pour les troubles du sommeil. Ainsi, les patients atteints de stomatodynie peuvent être privés d'un des meilleurs outils thérapeutiques! Certains patients ont même été contraints d'arrêter leur traitement et ont vu leur brûlure réapparaitre.

En fait, l'abondance des propositions thérapeutiques reflète le manque d'efficacité des traitements, surtout depuis que la prescription de clonazépam est limitée. Il est clair que les efforts de recherche pour une meilleure prise en charge des patients atteints doivent être poursuivis.

Récemment, une patiente souffrant de stomatodynie depuis plusieurs années, nous a rapporté une sédation totale de ses douleurs grâce à la consommation par inhalation de cannabis. Cette dame avait auparavant tenté de nombreuses thérapeutiques qui s'étaient avérées inefficaces. A partir de cette expérience, nous avons donc cherché à comprendre, à travers l'analyse de la littérature scientifique, les mécanismes d'action des cannabinoïdes dans la douleur chronique et plus particulièrement dans la stomatodynie.

III LES CANNABINOIDES

1) Le cannabis, ses récepteurs, son fonctionnement

Le cannabis est une plante, *Cannabis sativa* originaire d'Asie, et les cannabinoïdes sont des substances issues de celle-ci. On retrouve environs 60 cannabinoïdes différents dans cette plante, parmi eux le Δ9-tétrahydrocannabinol (THC), le cannabidiol (CBD) et le cannabinol(CBN). C'est le chimiste R. Mechoulam qui découvre la structure du THC et du CBD, en 1964 en Israël. Le THC est le principal composant responsable des effets psychoactifs du cannabis. Les autres cannabinoïdes retrouvés dans la plante sont peu actifs voire inactifs mais peuvent interagir avec le THC en augmentant ou en diminuant ses effets (Elikottil et al. 2013 ; Ameri, 1998).

La pharmacocinétique du THC dépend de son mode d'administration. Une absorption par voie orale (dans un gâteau par exemple) va agir au bout de 30 à 60 minutes et atteindre son pic d'action en 2 à 3 heures. Le cannabis fumé et inhalé présente des effets immédiats avec un pic d'action à 20 minutes. La durée de ses effets est de 2 ou 3 heures mais peut être allongée de par l'accumulation des cannabinoïdes dans les tissus adipeux.

Les effets du cannabis sur le comportement sont principalement l'euphorie, un sentiment de relaxation et de tranquillité ainsi qu'une distorsion plus ou moins forte de la vision et de l'ouïe. Puis, après une quinzaine de minutes, des phénomènes d'anxiété, voire de dépression (à dose plus élevée) peuvent se manifester. La consommation de cannabis peut également engendrer une exagération de l'appétit, des hallucinations avec pertes de mémoires à court terme et des troubles de l'humeur et de la vigilance. Des effets physiques et biologiques se manifestent également. Il s'agit principalement d'une augmentation du rythme cardiaque, d'une mydriase, d'une bronchodilatation, d'une hypothermie, de sécheresse buccale, d'un risque d'hypotension orthostatique et d'un dysfonctionnement modéré des fonctions cognitives et motrices (Ameri, 1998 ; Bonfa et al, 2008).

Deux types de récepteurs aux cannabinoïdes ont été découverts, le récepteur CB1 et le récepteur CB2. Ils appartiennent à la famille des récepteurs couplés aux protéines G et leurs ligands endogènes constituent la famille des cannabinoïdes. Sont différenciées 3 familles de ligands : les cannabinoïdes exogènes issus de la plante, les cannabinoïdes endogènes et les cannabinoïdes synthétiques (Ulugol, 2014).

Les récepteurs CB1 se trouvent dans le système nerveux périphérique et central (SNC) (cortex cérébral, hippocampe, cervelet, noyaux gris centraux, corne dorsale de la moelle épinière) (Mitrirattanakul et al, 2006), mais aussi dans de nombreux organes périphériques (testicules, utérus, organes du système immunitaire, intestin, vessie, peau et cavité orale)(Borsani and al., 2014). Le THC interagit principalement avec les récepteurs CB1.

Les récepteurs CB2 sont quant à eux exprimés principalement au niveau des cellules du système immunitaire (rate, thymus, amygdales) mais pourraient également se trouver en petite quantité au niveau du SNC. Les CB2 sembleraient être des médiateurs de l'inflammation mais jouent également un rôle important dans la modulation de la douleur. En effet, ces récepteurs peuvent être surexprimés dans les sites impliqués dans la transmission nociceptive.

Les endocannabinoïdes sont des molécules lipidiques mimant la pharmacocinétique du THC. En se liant, entre autres aux récepteurs CB1 et CB2, ils interviennent dans différents mécanismes physiopathologiques sur la modulation immunitaire et sur l'analgésie. Les deux cannabinoïdes endogènes les plus connus à ce jour sont des dérivés de l'acide arachidonique : l'arachidonoyléthanolamine ou anandamide (AEA) et le 2-arachidonoylglycérol (2-AG). Une augmentation de calcium intracellulaire déclenche leur production. Etant très lipophiles, ils sont libérés rapidement.

2-AG peut activer les 2 types de récepteurs CB et sa présence dans le cerveau est nettement supérieure à celle d'AEA. L'anandamide aurait plus d'affinité pour les récepteurs CB1. Cependant, produit en grande quantité, il est capable de se lier, à d'autres récepteurs comme le récepteur vanilloïde TRPV1 présent dans les neurones sensoriels nociceptifs (Rhan et Hohmann, 2009 ; Russo, 2008). Ainsi, les cannabinoïdes peuvent activer d'autres récepteurs que les CB. Par exemple, une synergie d'action entre les cannabinoïdes et les opioïdes a été mise en évidence. L'interaction des cannabinoïdes

avec les récepteurs opioïdes kappa provoque un relargage d'opioïdes endogènes qui activent ensuite d'autres récepteurs opioïdes ainsi que les récepteurs CB1. Ainsi, les cannabinoïdes améliorent les effets anti-nociceptifs de la morphine et de la codéïne et cette combinaison permettrait d'utiliser des doses plus faibles d'opioïdes et de diminuer les effets secondaires (McDonough et al., 2014 ; Cichewicz et McCarthy, 2002).

La région périaqueducale grise du mésencéphale joue un rôle très important dans la modulation de la douleur et de l'analgésie. Les propriétés anti-nociceptives de certaines molécules (comme les opioïdes) sont exercées par la modulation d'une voie descendante qui se projette sur la moelle épinière via un circuit passant par le tronc cérébral et notamment par la région périaqueducale. On retrouve dans cette zone une importante concentration de CB1. Dans les modèles de douleur neuropathique, le niveau d'endocannabinoïdes est systématiquement augmenté au niveau des sites impliqués dans le traitement de l'information nociceptive sans que l'on puisse savoir de façon précise si cette augmentation est due à des changements dans la synthèse et /ou dans le métabolisme de ces molécules (Jhaveri et al. 2007). Certains auteurs rapportent que l'augmentation des taux d'endocannabinoïdes serait associée à une neurodégénérescence dans le système nerveux central et constituerait donc un mécanisme adaptatif protecteur (Mitrirattanakul et al., 2006).

Les endocannabinoïdes sont libérés par les neurones post-synaptiques et par un mécanisme rétrograde, ils viennent activer les récepteurs CB1 pré-synaptiques entrainant une diminution générale de la libération de neurotransmetteurs, comme le GABA (acide gamma amino butyrique ; neurotransmetteur inhibiteur) et le glutamate (neurotransmetteur excitateur) (Guindon et Hohmann, 2009). Ainsi en agissant via les systèmes gabaergique et glutamatergique, les endocanabinoïdes pourraient moduler la transmission de l'influx nerveux et prévenir ainsi le développement et l'entretien de la douleur neuropathique (Russo, 2008). D'autre part, une étude a été réalisée pour évaluer l'éventuelle fonction « neuroprotectrice » que pourraient exercer les cannabinoïdes. Dans cette étude il a été démontré que le cannabidiol (constituant non psychoactif) et le THC (constituant psychoactif) pouvaient diminuer la neurotoxicité du glutamate et diminuer la mort cellulaire induite par les déchets oxygénés réactifs formés au cours du métabolisme ischémique. Une comparaison effectuée entre des antioxydants utilisés couramment et le cannabidiol, révèle que ce dernier aurait un pouvoir

neuroprotecteur bien plus élevé que l'ascorbate ou encore l'α-tocophérol. Les auteurs soulignent le fait que le cannabidiol n'ayant pas d'effet psychoactif pourrait avoir un potentiel thérapeutique majeur en tant que neuroprotecteur (Hampson et al, 1998).

Ainsi, ces différentes recherches tendent à montrer que les approches visant à augmenter le niveau d'endocannabinoïdes seraient intéressantes du point de vue thérapeutique. Il pourrait être envisagé d'intervenir au niveau des enzymes responsables de leur synthèse, de leur dégradation ou encore de bloquer leur recapture. Par exemple, l'emploi de canabinoïdes issus de la plante comme le CBD peut accroitre le taux d'endocannabinoïde AEA en jouant sur son métabolisme et plus précisément en inhibant sa dégradation (Leweke FM et al, 2012). Une autre étude menée chez la souris présentant des lésions nerveuses périphériques montre également l'efficacité de l'administration d'un inhibiteur de l'enzyme hydrolase des amides d'acides gras (Fatty Acid Amide Hydrolase : FAAH) qui dégrade l'AEA. Ainsi l'augmentation de la concentration d'AEA dans les tissus atténue les douleurs neuropathiques de l'animal (Clapper et al, 2010).

2) les principales indications médicales du cannabis

a) La législation

L'usage médical du cannabis est autorisé entre autres, aux Pays-Bas, au Canada, en Allemagne, en Italie, en Finlande, en Suisse et dans une dizaine d'états américains. D'un pays à l'autre la réglementation et les indications ne sont pas identiques. Son utilisation vise avant tout le soulagement des symptômes d'une maladie ou des effets secondaires de ses traitements.

Au Canada par exemple, seules deux catégories de patients sont autorisées à recevoir du cannabis à des fins médicales. La première catégorie concerne les personnes en fin de vie recevant des soins palliatifs, ceux souffrant de douleurs sévères ou les patients présentant des spasmes musculaires persistants. Il s'agit entre autre des malades atteints de scléroses multiples, de cachexie terminale, d'anorexie, ou de fortes nausées dus à un cancer ou au VIH. La seconde catégorie concerne les patients pour lesquels le

traitement de leur maladie par des médications standards est un échec. Dans les deux catégories, une déclaration par un médecin spécialiste est requise (Leung, 2011).

Israël est le 2ème prescripteur mondial de marijuana thérapeutique et près de 11000 patients en consomment à des fins médicales. Pour le prescrire à leurs patients, les médecins doivent faire une demande au ministère de la Santé après avoir fourni la preuve de l'inefficacité des médications standards. Le prix de vente est fixé par le gouvernement, qui désigne des distributeurs agréés de cannabis (contrôle du dosage des principes actifs pour éviter l'accoutumance ; diminution de la teneur en THC par rapport à celle du CBD) et les caisses d'assurance maladie en remboursent une partie. Quelques praticiens hospitaliers sont autorisés à faire eux-mêmes les prescriptions dans des circonstances particulières telles que les soins palliatifs, la sclérose en plaque, le cancer ou le VIH. Le Sativex® est distribué en Israël depuis plusieurs années mais la prescription de cannabis fumé semble plus répandue. Cette démocratisation, du cannabis thérapeutique en Israël, découle notamment des nombreux travaux du chimiste R. Mechoulam (découverte du THC/CBD/ de molécules similaires à ceux-ci produites par l'organisme) (article paru dans « Libération », 2014).

En France, le cannabis et ses dérivés ne sont pas autorisés pour un usage médical. Il existe en fait des Autorisations Temporaires d'Utilisation uniquement pour le Marinol® (dronabinol ou THC) et elles concernent les affections suivantes : douleurs résistantes aux traitements standards, affections inflammatoires du système nerveux, syndrome de Gilles de la Tourette, douleur paroxystique, appétit/nausées. Un rapport de justification de la prescription par le médecin spécialiste est également requis. Le 8 janvier 2014, le Sativex®, commercialisé par la firme Almirall, est le premier médicament à base d'extrait naturel de cannabis à bénéficier d'une autorisation de mise sur le marché, dans un cadre unique, celui de la spasticité liée à la sclérose en plaques des patients adultes, résistante aux autres traitements. Sa prescription est réservée aux neurologues et médecins rééducateurs hospitaliers. Mais à ce jour, le Sativex® n'est toujours pas disponible en raison du désaccord entre Almirall et le Comité Economique du Médicament sur le prix de commercialisation. (Source : « le cannabis thérapeutique bientôt prescrit par les médecins français »www.vidal.fr)

b) Le Marinol®

Le Marinol® est composé de dronabinol, un analogue du THC. Il a d'abord était prescrit (sous forme d'huile en capsules) comme antiémétique dans les protocoles de chimiothérapies ; et à partir de 1992, sa prescription a été élargie en tant que stimulant de l'appétit chez les patients atteints du VIH. Les effets secondaires psychoactifs engendrés (en particulier la dysphorie) et la variabilité de ses résultats thérapeutiques ont limité sa prescription. Deux études ouvertes, ont été réalisées chez des patients souffrant de douleur neuropathique chronique mais les résultats ne montrent pas d'amélioration significative de la douleur. De plus, l'arrêt du traitement a été nécessaire chez certains patients à cause de la survenue d'effets secondaires. Par contre, dans le cadre spécifique de la douleur engendrée par la sclérose en plaque, des résultats positifs sont observés (Russo, 2008).

c) Le Sativex®

Le Sativex® est une combinaison de THC et Cannabidiol avec un rapport 1:1, il agit ainsi sur les récepteurs CB1 et les récepteurs CB2. Il se présente sous forme d'un spray buccal aromatisé à la menthe poivrée. Il a été mis sur le marché en 2005 au Canada pour les douleurs neuropathiques centrales de la sclérose en plaques et en 2007 pour les douleurs cancéreuses rebelles. Chaque pulvérisation fournit 2,7 mg de THC et 2,5mg de CBD. Les effets bénéfiques se ressentent dès 15 à 40 minutes avec un pic d'action atteint en quelques heures.

Des essais cliniques randomisés cherchant à évaluer l'efficacité du Sativex® dans des modèles de douleur neuropathique centrale et périphérique montrent des améliorations non négligeables de l'intensité de la douleur mais statistiquement non significatives (Russo, 2008).

Les effets indésirables les plus courants sont : le mauvais goût du médicament, des sensations de picotements, de la sécheresse buccale, des dysgueusies, des nausées, des étourdissements et de la fatigue. Une étude a également rapporté chez 10% des patients utilisant le Sativex® des effets gastro-intestinaux importants. Cependant, il semblerait que ces effets s'estompent avec le temps et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement (Rahn et Hohmann, 2009; Russo, 2008). Aucun signe de trouble de l'humeur n'a été signalé même après une prise thérapeutique d'un an. Une étude aurait même souligné de légères améliorations des scores d'anxiété et de dépression (Russo, 2008).

Il semblerait que les patients atteignent leur dose efficace individuelle, comprise entre 8 et 10 pulvérisations/j au bout d'une semaine environ (Russo, 2008). De plus, les patients n'ont pas à augmenter leur dose au fil du temps pour que le traitement reste efficace ce qui montre que le Sativex® n'entraine pas de tolérance (Rahn et Hohmann, 2009). Cette médication n'engendre que peu d'effets psychoactifs parce que le CBD contrebalance les effets du THC lorsqu'ils sont en quantité équimolaire (Zhornitsky et Potvin, 2012). En effet, le CBD inhibe le métabolisme hépatique du 11-hydroxy-THC, métabolite psychoactif du THC, en prolongeant sa demi-vie et en entrainant une diminution de la toxicité, de l'anxiété et de la tachycardie (Russo, 2008; Karschner et al., 2011). En cas d'arrêt brutal du traitement, aucun effet de sevrage n'est à déplorer et si celui-ci nécessite d'être repris, le bénéfice des doses individuelles efficaces acquises est maintenu après une longue période sans traitement (Russo, 2008).Une étude de 8 semaines portant sur l'évaluation cognitive de patients atteints de scléroses en plaque et traités par Sativex® n'a pas rapporté d'anomalies cognitives. Néanmoins, il est suggéré que l'administration de fortes doses pourrait entrainer des problèmes psychopathologiques (Elikottil et al, 2009).

Bien que le CBD du Sativex® présente une forte affinité pour le récepteur CB2, il ne semble pas créer de dysfonctionnement du système immunitaire car les analyses hématologiques restent normales. Par contre, des études in vitro et chez l'animal montrent que le CBD est un puissant inhibiteur enzymatique et qu'il pourrait donc interagir avec d'autres agents pharmaceutiques en augmentant ou réduisant leur action. Il convient donc de bien connaitre les interactions médicamenteuses à prendre en compte lors de sa prescription (Zhornitsky et Potvin, 2012; Russo, 2008).

Enfin, il semblerait que tous les essais cliniques randomisés réalisés sur le Sativex®, dans des cas de douleur chronique, mettent en évidence une réduction de «l'insomnie symptomatique» grâce à l'atténuation des symptômes et non pas due à des effets secondaires de type sédatifs (Russo, 2008).

d) Le cannabis fumé

Il existe peu d'essais contrôlés sur l'efficacité du cannabis fumé dans le traitement de la douleur neuropathique ou fonctionnelle. Néanmoins, les auteurs d'une méta-analyse menée au Canada en 2014 semblent constater que les patients souffrant de douleurs neuropathiques dues au VIH ou à la sclérose en plaque ont signalé des effets bénéfiques supérieurs pour le cannabis fumé que pour le placebo. Cependant, les essais réalisés ont été fait sur des petits échantillons, sur une durée relativement courte et la qualité de vie des patients n'a pas été évaluée. De plus, les auteurs déplorent un manque d'études comparant les effets d'analgésiques standards ou de cannabinoïdes pharmaceutiques per os comparés à ceux obtenus par la consommation de cannabis fumé. Ils recommandent donc l'utilisation du cannabis fumé uniquement pour de graves syndromes de douleur neuropathique en l'absence de réponse aux cannabinoïdes pharmaceutiques per os (moins d'effets cognitifs donc jugés plus sûrs)ou autres analgésiques (Kahan et al., 2014).

Néanmoins, en 2013, une étude randomisée et contrôlée évalue le degré d'analgésie induit par le dronabinol en comparaison à l'analgésie induite par le cannabis fumé dans un modèle de douleur au froid (main immergée dans de l'eau à 4°C). Cette étude montre que le dronabinol et la marijuana fumée donnent les mêmes effets analgésiques (mais pas aux mêmes doses ni aux mêmes temps) objectivés par une augmentation des seuils de douleur et de tolérance à la douleur au froid. Ayant des effets analgésiques semblables à la marijuana, le dronabinol serait une alternative thérapeutique plus sûre face aux risques encourus en fumant (Cooper et al, 2013). Ces résultats s'appliquent à ce modèle de douleur thermique mais et il n'est pas sûr que l'on puisse les transposer à d'autres modalités douloureuses.

Des précautions particulières doivent être prises concernant la prescription à long terme de cannabis fumé. En effet, des effets cognitifs aigus et chroniques de types déficits neuropsychologiques persistants même après une période d'abstinence importants sont rapportés et ce d'autant plus si la dose inhalée est élevée. La dose efficace entrainant une déficience cognitive minimale serait de 400 mg par jour avec un dosage de THC à 9% (preuve de niveau III: avis d'expert) avec une posologie de 1 inhalation 4 fois par jour pendant 30 jours. Il est à noter qu'une concentration plus faible en THC est recommandée pour les patients ayant un trouble alcoolique, ceux prenant des opioïdes ou des benzodiazépines et les patients ayant des troubles de l'humeur ou de l'anxiété. De plus amples recherches seraient nécessaires pour évaluer l'efficacité et la sûreté de la prescription de cannabis fumé à long terme (Kahan et al, 2014).

Par ailleurs, il a été montré que le cannabis fumé augmente le risque de cancer du poumon. Quand on le compare aux cigarettes de tabac, le « joint » de cannabis peut contenir des concentrations plus élevées de composés cancérigènes. Une autre étude rapporte que les fumeurs de cannabis présentent une diminution de leur fonction pulmonaire, une obstruction chronique des voies aériennes, des infections pulmonaires et des pathologies pulmonaires précancéreuses comparable aux fumeurs de tabac (Leung, 2011).

La liste des contre-indications à prendre en compte en cas d'essais thérapeutiques ou de prescription pour le cannabis fumé est:

- antécédents ou états de troubles/psychoses de la personnalité
- femmes enceintes ou allaitant (risque de troubles du développement chez l'enfant) ou ayant un projet de maternité
- patients de moins de 25 ans (risque de schizophrénie et d'altération à long court des fonctions cognitives)
- personnes âgées (plus sensibles aux effets secondaires sur le système nerveux central et cardiovasculaire)
- patients souffrant de maladies cardiovasculaires et /ou respiratoires graves (augmentation du rythme cardiaque notamment)
- patients présentant des antécédents ou des états de troubles addictifs
- patients prenant des doses élevées de benzodiazépines et d'opioïdes

De plus, il est conseillé aux consommateurs de ne pas conduire pendant 3 à 4 heures après avoir fumé du cannabis (Kahan et al, 2014).

Le cannabis fumé, bien que bénéficiant d'une rapidité d'action intéressante, est une voie d'administration présentant des risques importants pour la santé ce qui limite donc son potentiel en tant qu'option thérapeutique sûre.

3) Indications des cannabinoïdes en douleur chronique orofaciale

Seules trois études parlent de l'intérêt que pourrait avoir les cannabinoïdes dans le cadre des douleurs neuropathiques trigéminales.

1) La première étude est une revue de la littérature cherchant à évaluer le pouvoir thérapeutique potentiel des cannabinoïdes dans les douleurs orofaciales chroniques comme la stomatodynie, les douleurs faciales idiopathiques persistantes et la névralgie trigeminale. Cette revue cite tout d'abord, une étude de 2007(Liang et al.), évaluant les effets des cannabinoïdes sur l'allodynie et l'hyperalgie dans un modèle de douleur neuropathique trigéminale chez le rat (constriction chronique du nerf sous-orbitaire). Pour cela, deux agonistes cannabinoïdes synthétiques, le WIN 55,212-2 et le HU 210, sont injectés par voie systémique et le résultat montre qu'ils sont capables d'atténuer l'hyperalgie et l'allodynie. Dans ce même travail, des antagonistes aux récepteurs CB sont administrés afin de savoir si ces récepteurs intervenaient bien dans la modulation des messages douloureux. Les auteurs concluent que cette modulation se faisait grâce à l'activation des récepteurs CB1 (les CB2 n'interviennent pas) dans la couche superficielle du noyau caudal trigéminal à la fois du côté de la constriction (expression des CB1 très importante) mais également du côté controlatéral. Les mécanismes cellulaires responsables de la sur-régulation des CB1 dans ces zones restent inconnus. De même, les mécanismes par lesquels ces cannabinoïdes agissent ne sont pas élucidés mais une action centrale est suggérée. De plus, il est montré que l'action de WIN 55,212-2 serait plus puissante sur l'allodynie mécanique et sur l'hyperalgésie mécanique (Fox et al, 2001) que sur l'hyperalgésie thermique et l'allodynie thermique. Des études précédentes avaient déjà révélé que les mécanismes centraux des effets des cannabinoïdes sur la nociception étaient principalement médiés par les récepteurs CB1

et que les récepteurs CB2 et TRPV1 médiés probablement les mécanismes périphériques (Pertwee et al, 2006; Price et al, 2003; Ibrahim et al, 2005).

Les auteurs ont également constaté que l'agoniste WIN 55,212-2 peut inhiber l'activité des TRPV1 et donc avoir un effet anti-hyperalgésique périphérique. Pourtant, l'hypothèse selon laquelle le WIN55,212-2 agirait en partie grâce aux TRPV1 n'est pas concluante car l'administration d'un antagoniste sélectif de TRPV1, la capsazepine, n'influence pas les effets anti-allodynique et anti-hyperalgésique induit par le WIN 55,212-2(Liang et al, 2007).

2) La seconde étude concerne l'évaluation du taux d'endocannabinoïdes dans le liquide céphalorachidien de patients atteints de migraines chroniques. Les endocannabinoïdes auraient un rôle dans la modulation du système trigémino-vasculaire et pourraient interagir avec les phénomènes migraineux. En effet, le taux de l'endocannabinoïde AEA dans le liquide céphalorachidien, est significativement diminué chez les patients migraineux par rapport aux patients contrôles alors que le taux d'un autre cannabinoïde endogène, le PEA (palmitoéthanolamide), est augmenté. Or, l'AEA est capable d'inhiber la libération du glutamate et du GABA responsables de la génération et de l'entretien de la migraine (Sarchielli et al, 2007). Ainsi le dysfonctionnement du rôle inhibiteur d'AEA via l'activation des CB1 pourrait donc être à l'origine du maintien d'une sensibilisation centrale responsable des douleurs chroniques faciales dont les migraines. L'augmentation du taux de PEA pourrait, quand à lui, être un mécanisme compensatoire face à la diminution d'AEA. En effet, le PEA en inhibant l'enzyme FAAH responsable de l'hydrolyse d'AEA, permettrait de compenser diminution d'AEA.

De plus, il a été montré que la migraine relevait en partie d'un dysfonctionnement sérotoninergique, or les endocannabinoïdes et en particulier l'AEA, sont capables de réguler positivement les niveaux de sérotonine. L'enzyme FAAH représenterait donc une cible thérapeutique intéressante dans le traitement de la migraine (Sarchielli et al, 2007).

3) La troisième étude concerne le rôle potentiel des cannabinoïdes dans la stomatodynie. A notre connaissance, il n'existe pas d'étude sur les effets des cannabinoïdes sur les douleurs faciales idiopathiques persistantes (odontalgie atypique et douleur faciale atypique) (Akerman et al, 2013).

4) Cannabis et stomatodynie

Seul un article traite exclusivement de la stomatodynie et des cannabinoïdes. Il décrit des modifications dans la répartition et le nombre des récepteurs CB1 et CB2 ainsi que des récepteurs vanilloïdes TRPV1 dans l'épithélium lingual des patients atteints de stomatodynie. En effet, une biopsie linguale est réalisée chez 8 patients et chez 8 sujets contrôles de même sexe et de même âge afin de comparer la régulation des récepteurs CB1, CB2 et TRPV1 entre ces deux populations grâce à des techniques d'immunofluorescence.

Les résultats de l'étude semblent montrer des différences à la fois dans l'expression et dans la répartition des récepteurs CB et TRPV1 entre les patients et les contrôles. Ainsi, chez les sujets atteints de stomatodynie, l'expression des TRPV1 est fortement augmentée dans le cytoplasme et dans la membrane plasmique avec une distribution préférentielle pour les couches profondes de l'épithélium. Cette augmentation pourrait expliquer les sensations de brûlures décrites par ces patients. D'ailleurs, une étude récente a comparé l'expression des TRPV1 avec les scores de douleur chez des patients souffrant de stomatodynie. Après application de capsaïcine, les auteurs ont constaté une augmentation de l'expression des TRPV1 et de certains facteurs de croissances comme le NGF associé à une augmentation des scores de douleur. L'utilisation d'antagonistes de TRPV1 et de NGF diminue l'intensité de la douleur et pourrait avoir un potentiel thérapeutique intéressant dans le traitement des stomatodynies (Borsani et al, 2014; Yilmaz et al, 2007).

D'autre part, il existe chez les stomatodyniques une diminution de l'expression des récepteurs CB1, avec une présence faible dans le cytoplasme et une présence très faible voire inexistante dans la membrane plasmique de l'épithélium lingual. Ainsi, la baisse de

l'expression des CB1 pourrait être en relation avec les phénomènes douloureux ressentis dans la stomatodynie. En effet, des études récentes approprient aux récepteurs CB1 une activité anti-nociceptive lorsque son expression et sa répartition ne sont pas modifiées par une pathologie douloureuse.

A l'inverse, les auteurs rapportent une augmentation de l'expression des récepteurs CB2 mais uniquement dans le cytoplasme des cellules des couches superficielles de l'épithélium. En plus de cette sur-régulation, il existe chez les patients stomatodyniques, une co-localisation des TRPV1 et des CB2 non retrouvée chez les sujets sains.

Cette augmentation des récepteurs CB2 ne jouerait pas de rôle fonctionnel à proprement parler car elle n'est retrouvée qu'au niveau du cytoplasme et non au niveau de la membrane plasmatique qui est le site fonctionnel de l'activité du récepteur. Ainsi, les auteurs de l'étude évoquent un simple épiphénomène.

Ces données sur les récepteurs vanilloïdes sont également intéressantes car une étude rapporte que le CBD peut se fixer sur les récepteurs TRPV1 et engendrer des effets anti-hyperalgésie sans passer par l'intermédiaire des récepteurs CB1 et CB2. Tout comme la capsaïcine, qui crée d'abord un début de sensation de brûlure sur la langue des patients puis un état réfractaire par une désensibilisation des neurones qui ne répondent plus au signal nociceptif, le CBD pourrait induire une désensibilisation des TRPV1 aboutissant à des effets analgésiques (Costa et al, 2014).

Ainsi, la piste thérapeutique des cannabinoïdes pourrait être envisagée dans la prise en charge de la stomatodynie. Le taux de l'endocannabinoïde AEA pourrait, par exemple, être augmenté en inhibant son hydrolyse via le CBD. D'autre part, l'administration de cannabinoïdes exogènes ou synthétiques via leur action sur les récepteurs TRPV1 pourrait inhiber leurs potentiels hyperalgésiques.

IV CONSULTATION AVEC MADAME B.

Mme B est venu consulter dans l'Unité Fonctionnelle 260 du service d'odontologie du CHU de Clermont-Ferrand en 2009 « Douleurs chroniques oro-faciales ».

La patiente, alors âgée de 63 ans, décrit des brûlures au niveau des gencives des secteurs antérieurs maxillaires et mandibulaires ainsi qu'au niveau de la pointe de la langue. En plus des brûlures, la patiente se plaint de sensation de «grillage métallique» serrant les muqueuses de sa bouche. Une hyper salivation et des douleurs à type d'étau au niveau des dents et des maxillaires accompagnent ces symptômes. La douleur se manifeste exclusivement à l'éveil, elle est présente chaque jour et son intensité augmente jusqu'au prochain cycle de sommeil pour devenir insupportable le soir. Madame B. semble pâtir d'une mauvaise qualité de sommeil antérieure à cette stomatodynie. Aucun élément particulier ne semble aggraver ses douleurs. Au contraire, elles peuvent être atténuées par une pression digitale sur la zone douloureuse ou lorsque la patiente mange.

Concernant ses antécédents médicaux, Madame B. a subi une hystérectomie et une ovariectomie en 2003. Elle bénéficie par ailleurs d'une prise en charge psychiatrique suite à une dépression survenue en 1997.

Depuis 2009, de nombreuses thérapeutiques ont été mises en place afin d'atténuer sa symptomatologie douloureuse. Malheureusement, aucun des traitements tentés, n'a pu diminuer, ne serait-ce que partiellement l'intensité de ses douleurs. Les douleurs incessantes provoquent un véritable effondrement de la qualité de vie de Madame B. qui exprime clairement souhaiter mourir pour obtenir le répit. Pendant 2 ans, cette patiente a cessée de venir nous consulter. Elle a pris d'autres avis thérapeutiques (centre antidouleur, neurologue, ORL, stomatologue, dentiste, psychologue, psychiatre, hypnose, médecine chinoise, rebouteux…) puis est revenue à notre consultation en 2013. Différentes thérapeutiques ont été tentées mais sans effet probant ou avec une légère efficacité qui disparaissait au bout de quelques semaines à peine. Seul le Rivotril® (anti-convulsivant, benzodiazépines) en application topique puis systémique (sucé dans la journée puis avalé le soir au coucher) apporte une légère amélioration (d'une durée d'1/4 d'heure) de l'effet de grillage.

Thérapeutiques essayées/ en cours d'utilisation:

TRAITEMENTS AYANT ETE LEGEREMENT BENEFIQUE MAIS SUR UNE PERIODE TRES COURTE….	***TRAITEMENTS TOTALEMENTINEFFICACES***
EPITOMAX®	Anesthésie à la bupivacaine
CAPSAICINE	Lyrica ®
RIVOTRIL® TOPIQUE PUIS SYSTEMIQUE	Auriculothérapie
EPITOMAX®	Trileptal
FASCIATHERAPIE	
ELECTROACUPUNCTURE	
CYMBALTA®	

Face à l'inefficacité des thérapeutiques essayées, Madame B. s'est procuré des feuilles de cannabis, hors du cadre de son suivi.

Il est à préciser que cette patiente de 69 ans n'avait aucun antécédent de consommation de cannabis ou de tabac et qu'elle précise être mal à l'aise de consommer du cannabis sous cette forme. Depuis 2014, elle inhale, 3 fois / jour, quelques bouffées en fumant un joint de cannabis sans apparition d'effet secondaire. Durant près d'un an, cette prise de cannabis a entrainé une disparition totale des douleurs et des paresthésies. Mais depuis quelques mois la symptomatologie a changé, laissant place à une sensation de métal incrusté (fils métalliques) dans les joues et dans la cloison nasale et les effets analgésiques du cannabis ne semblent plus être aussi importants qu'auparavant. Désormais, après l'inhalation du cannabis la patiente a l'impression que les fils métalliques la blessent moins et qu'ils se déroulent progressivement, relâchant l'étau. La bouffée du soir, juste avant le sommeil, permet à ce fil de se dérouler complètement et même de disparaitre. Cependant, chaque matin, la sensation de fil est de nouveau présente ainsi que la douleur. De plus une sensation de goût métallique est également apparue.

L'abolition totale des symptômes douloureux par le cannabis aura duré environ 1 an, puis ceux-ci ont pris une autre dimension, avec un caractère plus cyclique. Ainsi, à partir de là, on peut se demander si la diminution de l'effet analgésique est due à un

phénomène de tolérance et que la dose de cannabis fumée n'est plus assez efficace. Une autre explication pourrait être, une inhalation incorrecte, en effet les bouffées inhalées sont peut-être expirées trop rapidement, limitant l'absorption des composés actifs. De plus, nous n'avons pas connaissance de la teneur en THC et CBD des feuilles de cannabis que se procure Madame B. (peut-être que la teneur en THC est bien plus importante que celle du CBD). On peut également formuler l'hypothèse que ce sont les différentes thérapeutiques y compris la consommation de cannabis qui ont modifié la symptomatologie.

Face à la diminution des effets du cannabis fumé, Madame B. envisage de se rendre en Suisse où la prescription du Sativex® est pratiquée librement par des médecins généralistes pour les patients chez qui les médications antalgiques standards n'aboutissent pas. Une telle expérience permettrait de compléter les observations faites jusqu'à présent sur les effets thérapeutiques du système endocannabinoïde dans la stomatodynie.

V CONCLUSION

Les données actuelles concernant l'utilisation des cannabinoïdes dans la modulation de la douleur, laissent entrevoir une voie thérapeutique intéressante pour les patients souffrant de douleurs chroniques y compris pour les patients stomatodyniques. Des essais cliniques randomisés et contrôlés sur l'effet thérapeutique des médications à base de cannabis dans le cadre de la stomatodynie, sont nécessaires pour donner du crédit au cas clinique de Madame B. Plusieurs pistes sont envisageables dont l'augmentation des niveaux d'endocannabinoïdes et l'administration de cannabinoïdes exogènes. Le Sativex® présente notamment un intérêt particulier, de par son mode d'administration (pulvérisation buccale) et de par sa composition (mélange 1:1 de THC et CBD) qui ne semble engendrer ni tolérance ni dépendance.

Les cannabinoïdes et les endocannabinoïdes représentent donc un espoir thérapeutique pour des patients atteint de stomatodynie (et plus généralement de douleurs

fonctionnelles chroniques orofaciales) découragés par les nombreux échecs thérapeutiques.

Bibliographie

1. Akerman S, Holland PR, Lasalandra MP, Goadsby PJ. Endocannabinoids in the brainstem modulate duraltrigeminovascular nociceptive traffic via CB1 and « triptan » receptors:
implications in migraine. J Neurosci. 11 sept 2013;33(37):14869-77.
2. Ameri A. The effects of cannabinoids on the brain. Prog Neurobiol. juill 1999;58(4):315-48.
3. Bergdahl J, Anneroth G, Perris H. Cognitive therapy in the treatment of patients with resistant burning mouth syndrome: a controlled study. J Oral Pathol Med. mai 1995;24(5):213-5.
4. Bonfá L, Vinagre RC de O, de Figueiredo NV. Cannabinoids in chronic pain and palliative care. Rev Bras Anestesiol. juin 2008;58(3):267-79.
5. Borsani E, Majorana A, Cocchi MA, Conti G, Bonadeo S, Padovani A, et al. Epithelial expression of vanilloid and cannabinoid receptors: a potential role in burning mouth syndrome pathogenesis. HistolHistopathol. avr 2014;29(4):523-33.
6. Cichewicz DL, McCarthy EA. Antinociceptive synergy between delta(9)-tetrahydrocannabinol and opioids after oral administration. J PharmacolExpTher. mars 2003;304(3):1010-5.
7. Clapper JR, Moreno-Sanz G, Russo R, Guijarro A, Vacondio F, Duranti A, et al. Anandamide suppresses pain initiation through a peripheral endocannabinoid mechanism. Nat Neurosci. oct 2010;13(10):1265-70.
8. Comelli F, Giagnoni G, Bettoni I, Colleoni M, Costa B. Antihyperalgesic effect of a Cannabis sativa extract in a rat model of neuropathic pain: mechanisms involved. PhytotherRes. août 2008;22(8):1017-24.
9. Cooper ZD, Comer SD, Haney M. Comparison of the analgesic effects of dronabinol and smoked marijuana in daily marijuana smokers. Neuropsychopharmacology. sept 2013;38(10):1984-92.
10. Costa B, Giagnoni G, Franke C, Trovato AE, Colleoni M. Vanilloid TRPV1 receptor mediates the antihyperalgesic effect of the nonpsychoactive cannabinoid, cannabidiol, in a rat model of acute inflammation. Br J Pharmacol. sept 2004;143(2):247-50.
11. Elikkottil J, Elikottil J, Gupta P, Gupta K. The analgesic potential of cannabinoids. J OpioidManag. déc 2009;5(6):341-57.
12. Forssell H, Jääskeläinen S, Tenovuo O, Hinkka S. Sensory dysfunction in burning mouth syndrome. Pain. sept 2002;99(1-2):41-7.
13. Grémeau-Richard C, Dubray C, Aublet-Cuvelier B, Ughetto S, Woda A. Effect of lingual nerve block on burning mouth syndrome (stomatodynia): a randomized crossover trial. Pain. avr 2010;149(1):27-32.
14. Gremeau-Richard C, Woda A, Navez ML, Attal N, Bouhassira D, Gagnieu MC, et al. Topical clonazepam in stomatodynia: a randomised placebo-controlled study.

Pain. mars 2004;108(1-2):51-7.
15. Guindon J, Hohmann AG. The endocannabinoid system and pain. CNS NeurolDisord Drug Targets. déc 2009;8(6):403-21.
16. Hampson AJ, Grimaldi M, Axelrod J, Wink D. Cannabidiol and (-)Delta9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. Proc NatlAcadSci USA. 7 juill 1998;95(14):8268-73.
17. Jhaveri MD, Richardson D, Chapman V. Endocannabinoid metabolism and uptake: novel targets for neuropathic and inflammatory pain. Br J Pharmacol. nov 2007;152(5):624-32.
18. Kahan M, Srivastava A, Spithoff S, Bromley L. Prescribing smoked cannabis for chronic noncancer pain: preliminary recommendations. Can Fam Physician. déc 2014;60(12):1083-90.
19. Lauria G, Majorana A, Borgna M, Lombardi R, Penza P, Padovani A, et al. Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome. Pain. juin 2005;115(3):332-7.
20. Karschner E, Darwin W, McMahon R, Liu F, Wright S, Goodwin R, Huestis M. Subjective and physiological effects after controlled Sativex and oral THC administration. Clin Pharmacol Ther.2011 Mar : 89(3) :10.1038/clpt.2010.318
21. Leung L. Cannabis and Its Derivatives: Review of Medical Use. J Am Board Fam Med. 7 janv 2011;24(4):452-62.
22. Liang Y-C, Huang C-C, Hsu K-S. The synthetic cannabinoids attenuate allodynia and hyperalgesia in a rat model of trigeminal neuropathic pain. Neuropharmacology. juill 2007;53(1):169-77.
23. Lipton JA, Ship JA, Larach-Robinson D. Estimated prevalence and distribution of reported orofacial pain in the United States. J Am Dent Assoc. oct 1993;124(10):115-21.
24. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Andujar-Mateos P. A prospective, randomized study on the efficacy of tongue protector in patients with burning mouth syndrome. Oral Dis. avr 2011;17(3):277-82.
25. McDonough P, McKenna JP, McCreary C, Downer EJ. Neuropathic orofacial pain: cannabinoids as a therapeutic avenue. Int J BiochemCellBiol. oct 2014;55:72-8.
26. Mitrirattanakul S, Ramakul N, Guerrero AV, Matsuka Y, Ono T, Iwase H, et al. Site-specific increases in peripheral cannabinoid receptors and their endogenous ligands in a model of neuropathic pain. Pain. 15 déc 2006;126(1-3):102-14.
27. Petruzzi M, Lauritano D, De Benedittis M, Baldoni M, Serpico R. Systemic capsaicin for burning mouth syndrome: short-term results of a pilot study. J Oral Pathol Med. févr 2004;33(2):111-4.
28. Rahn EJ, Hohmann AG. Cannabinoids as pharmacotherapies for neuropathic pain: from the bench to the bedside. Neurotherapeutics. oct 2009;6(4):713-37.
29. Rojo L, Silvestre FJ, Bagan JV, De Vicente T. Psychiatric morbidity in burning mouth syndrome. Psychiatric interview versus depression and anxiety scales. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1993 Mar;75(3):308-11.
30. Rojo L, Silvestre FJ, Bagan JV, De Vicente T. Prevalence of psychopathology in

burning mouth syndrome. A comparative study among patients with and without psychiatric disorders and controls. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1994 Sep;78(3):312-6.
31. Russo EB. Cannabinoids in the management of difficult to treat pain. Ther Clin RiskManag. févr 2008;4(1):245-59.
32. Sarchielli P, Pini LA, Coppola F, Rossi C, Baldi A, Mancini ML, et al. Endocannabinoids in chronic migraine: CSF findings suggest a system failure. Neuropsychopharmacology. juin 2007;32(6):1384-90.
33. Ulugöl A. The endocannabinoid system as a potential therapeutic target for pain modulation. Balkan Med J. juin 2014;31(2):115-20.
34. Woda A, Navez ML, Picard P, Gremeau C, Pichard-Leandri E. A possible therapeutic solution for stomatodynia (burning mouth syndrome). J Orofac Pain. 1998;12(4):272-8.
35. Woda A, Pionchon P. A unified concept of idiopathic orofacial pain: clinical features. J Orofac Pain. 1999;13(3):172-84; discussion 185-95.
36. Woda A, Tubert-Jeannin S, Bouhassira D, Attal N, Fleiter B, Goulet J-P, et al. Towards a new taxonomy of idiopathic orofacial pain. Pain. août 2005;116(3):396-406.
37. Yilmaz Z, Renton T, Yiangou Y, Zakrzewska J, Chessell IP, Bountra C, AnandP. Burning mouth syndrome as a trigeminal small fibre neuropathy: Increased heat and capsaicin receptor TRPV1 in nerve fibres correlates with pain score. J Clin Neurosci. 2007 Sep;14(9):864-71. Epub 2007 Jun 19
38. Zakrzewska JM, Forssell H, Glenny AM. Interventions for the treatment of burning mouth syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Jan 25;(1):CD002779
39. Zhornitsky S, Potvin S. Cannabidiol in humans-the quest for therapeutic targets. Pharmaceuticals (Basel). 2012;5(5):529-52.
40. Subjective and physiological effects after controlled Sativex and oral THC administration. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 22 sept 2015].