



HAL
open science

Place du cannabis thérapeutique dans le traitement des douleurs chroniques, en route vers sa reconnaissance médicale ?

Charlotte Sorin

► To cite this version:

Charlotte Sorin. Place du cannabis thérapeutique dans le traitement des douleurs chroniques, en route vers sa reconnaissance médicale ? . Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01674819

HAL Id: dumas-01674819

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01674819v1>

Submitted on 3 Jan 2018

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.

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2017

Thèse n° 107

Thèse pour l'obtention du

DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par **Charlotte SORIN**

Née le 11 décembre 1992 à Bruges

Le 15 Décembre 2017

**Place du cannabis thérapeutique dans le traitement des douleurs
chroniques, en route vers sa reconnaissance médicale ?**

Directeur de thèse

Monsieur Arnaud COURTOIS

Jury

Monsieur Bernard Muller, Professeur d'Université
et Doyen de l'UFR de Pharmacie
Monsieur Arnaud Courtois, Maître de Conférences
Monsieur Maxime Dupouy, Pharmacien d'officine

Président

Directeur de thèse

Juge

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2017

Thèse n° 107

Thèse pour l'obtention du

DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par **Charlotte SORIN**

Née le 11 décembre 1992 à Bruges

Le 15 Décembre 2017

**Place du cannabis thérapeutique dans le traitement des douleurs
chroniques, en route vers sa reconnaissance médicale ?**

Directeur de thèse

Monsieur Arnaud COURTOIS

Jury

Monsieur Bernard Muller, Professeur d'Université
et Doyen de l'UFR de Pharmacie

Monsieur Arnaud Courtois, Maître de Conférences

Monsieur Maxime Dupouy, Pharmacien d'officine

Président

Directeur de thèse

Juge

Serment de Galien

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(e) 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 couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier mon directeur de thèse, Mr Arnaud Courtois, qui a été très présent et très réactif tout au long de la rédaction de ma thèse et qui a su m'encourager au fur et à mesure de l'avancée de mon travail. En étant coordinateur dans les échanges ERASMUS, Mr Courtois ainsi que Mr Muller m'ont permis de faire mon stage hospitalier de 5^{ème} année à Montréal, au Canada. Une belle expérience.

Merci à vous Mr Bernard Muller, d'avoir accepté d'être le président de ma thèse. Ces études de pharmacie m'ont beaucoup plu, le métier de Pharmacien d'officine est très riche et j'espère que notre rôle de professionnel de santé sera de plus en plus important.

Merci à toi Maxime, d'avoir accepté de faire parti de mon jury. Qui l'eût cru ? Et merci à toi ma lolo pour notre amitié, parce que depuis le lycée on s'est pas perdu de vu. Tu me diras si tu veux que Jérôme soit dans ton jury à ta soutenance de thèse dans quelques années !

Merci à mon maître de stage de 6^{ème} année, Mr Patrick Carnel et à toute son équipe (Karine, Florian, Clara, Laurence et Virginie). J'ai beaucoup appris à vos côtés, merci de m'avoir fait confiance.

Un grand merci à mon cher petit papa, à mon *Daddy* adoré. Parce que sans toi je n'en serais pas là c'est sûr, moi qui pendant mon année de concours était venu te voir en te disant « j'arrête, j'y arriverai jamais, c'est trop dur ». Heureusement que tu as su trouver les mots et me remotiver parce qu'aujourd'hui je fais un métier qui me plaît. Tu as aussi participé activement à ma thèse en faisant mon questionnaire à tes patients, dans ton cabinet médical et ça, c'est la classe ! Sans compter tes encouragements mais aussi ton aide financière. Alors papa, un grand Merci pour tout.

Merci aussi à mes deux frères : Lolo et Tonio, à mes grands-parents Mamiché et Papygé pour votre soutien dans les moments difficiles, votre amour et votre présence.

Merci à mes amis, de plus ou moins longues dates pour les moments partagés et votre soutien durant ces longues années d'études.

Enfin, merci à toi Jérôme, pour ta patience, ta GRANDE patience (même si j'étais vraiment un ange...), ton soutien (même à 10 000 km), ta motivation, ton aide précieuse d'ingénieur, de prof et maintenant de thésard (what else ?). À tous ces moments qu'on a partagés depuis presque trois ans et à tous ceux qui nous reste à vivre tous les deux. *Namasté* mon jéjé.

Table des matières

Introduction.....	10
1 Les cannabinoïdes.....	12
1.1 Le système endocannabinoïde	13
1.2 Pharmacologie clinique	17
1.2.1 Pharmacodynamie.....	17
1.2.2 Pharmacocinétique	21
1.2.3 Tolérance, dépendance et sevrage	23
1.2.4 Effets indésirables et toxicité.....	26
1.2.5 Précautions d'emplois et contre-indications	29
1.3 Les cannabinoïdes dans d'autres substances	30
1.4 Indications et éventuels usages thérapeutiques des cannabinoïdes.....	30
1.4.1 Douleurs spastiques de la sclérose en plaque.....	31
1.4.2 Nausées et vomissements chimio-induits – anorexie et VIH.....	37
1.4.3 Les éventuels autres usages thérapeutiques.....	44
2 Le cannabis thérapeutique dans le traitement des douleurs chroniques (inflammatoires et neuropathiques)	52
2.1 Épidémiologie	52
2.2 Physiopathologie de la douleur	53
2.2.1 Les récepteurs et les fibres nerveuses	54
2.2.2 Les voies ascendantes	55
2.2.3 Les mécanismes de contrôle.....	55
2.3 Les médicaments actuellement disponibles dans la prise en charge de la douleur chronique.....	57
2.4 Les cannabinoïdes dans le traitement de la douleur chronique	62
2.4.1 Les récepteurs cannabinoïdes impliqués dans les voies de la douleur	62
2.4.2 Analgésies induites par les cannabinoïdes de façon expérimentale dans différents modèles animaux	65

2.4.3	Études cliniques avec les médicaments sur ordonnances à base de cannabinoïdes	68
2.4.4	L'association synergique du cannabis et des opioïdes	80
2.4.5	Perspectives thérapeutiques	84
3	États des lieux réglementaires	87
3.1	États des lieux en France.....	87
3.2	États des lieux dans les autres pays.....	90
3.2.1	En Europe	90
3.2.2	Au Canada	92
3.2.3	Aux États-Unis	94
3.3	Questionnaire réalisé en France et au Canada.....	96
3.3.1	Résultats au Canada	97
3.3.2	Résultats en France.....	99
3.3.3	Synthèse des résultats	100
	Conclusion	105
	Bibliographie.....	107
	Annexes	112

Table des figures

Figure 1 : les principaux cannabinoïdes du cannabis sont le delta-9-tétrahydro-cannabinol (THC) et le cannabidiol (CBD). En médecine, le THC est aussi dénommé Dronabinol [4]	13
Figure 2 : distribution des récepteurs CB1 dans le SNC [8].....	14
Figure 3 : N-arachidonoyl-éthanolamine	15
Figure 4 : 2-arachidonoyl-glycérol.....	15
Figure 5 : l'acide arachidonique [9]	15
Figure 6 : le système endocannabinoïde dans le système nerveux [1, p. 9]	17
Figure 7 : les principales voies d'élimination des cannabinoïdes et leurs concentrations respectives dans les différents milieux biologiques [14]	23
Figure 8 : le spray buccale Sativex® (Nabiloximol) [26]	31
Figure 9: structure chimique du Césamet® ou Nabilone [30]	37
Figure 10 : Césamet® (Nabilone) du laboratoire MEDA	40
Figure 11 : structure chimique du Marinol® (Dronabinol ou Δ9-THC) [31]	40
Figure 12 : courbes représentant le changement d'appétit sur 6 semaines avec et sans Marinol® (Dronabinol) [31]	41
Figure 13 : Marinol® (Dronabinol) du laboratoire UNIMED [32].....	42
Figure 14 : Acomplia® ou Rimonabant du laboratoire SANOFI [34].....	44
Figure 15 : L'Epidiolox® du laboratoire GW Pharma	46
Figure 16 : les usages thérapeutiques possibles des cannabinoïdes [36]	50
Figure 17 : le circuit de la douleur, de l'agression à l'intégration cérébrale [43].....	54
Figure 18 : la "Gate Control" ou théorie de la porte [45].....	56
Figure 19 : contrôle inhibiteur supra-segmentaire [45]	57
Figure 20 : recommandations de la prise en charge de la douleur chronique non cancéreuse de l'adulte [49]	61
Figure 21 : activation des récepteurs cannabinoïdes (CB1 ; CB2) et libération de neuromédiateurs impliqués dans le contrôle de la douleur [6].....	64
Figure 22 : les comportements observés chez l'animal lors du test à la formaline [46]	66
Figure 23 : études comparant l'utilisation du THC, de la codéine et d'un placebo dans la réduction de la douleur chronique [53]	69
Figure 24 : effets du Sativex® versus placebo dans la douleur centrale de la SEP [55].....	70
Figure 25 : score de la douleur en fonction du temps, Nabilone VS placebo [57].....	72
Figure 26 : le FIQ évalué Nabilone VS placebo [57].....	73
Figure 27 : 9ème question du FIQ sur l'anxiété [58]	73
Figure 28 : l'anxiété mesurée via le FIQ Nabilone VS placebo [49]	74
Figure 29 : efficacité du dronabinol versus placebo dans la douleur centrale de la SEP [59]	75
Figure 30 : : efficacité du dronabinol comme traitement adjuvant aux opioïdes dans la douleur chronique [61].....	81
Figure 31 : les raisons de l'utilisation du cannabis (n=2897) [63].....	82
Figure 32 : sondage auprès de patients sur l'association opioïdes/cannabinoïdes (n=828) [63]	83
Figure 33 : législation du cannabis thérapeutique dans le monde [71].....	89
Figure 34 : les différentes variétés de cannabis produites par l'entreprise Bedrocan [73].....	92

<i>Figure 35 : logo du Registre Cannabis Québec [77].....</i>	<i>94</i>
<i>Figure 36 : états des législations sur l'usage du cannabis aux États-Unis - OFDT [78].....</i>	<i>95</i>
<i>Figure 37 : dangerosité du cannabis évaluée en France (n=59) et au Canada (n=52)</i>	<i>101</i>
<i>Figure 38 : dépendance au cannabis évalué en France (n=59) et au Canada (n=52).....</i>	<i>102</i>
<i>Figure 39 : état des connaissances des Français (n=59) et des Canadiens (n=52) en matière de cannabis thérapeutique.....</i>	<i>102</i>
<i>Figure 40 : opinion des Français (n=59) et des Canadiens (n=52) sur la consommation de médicaments à base de cannabis.....</i>	<i>103</i>

Table des tableaux

<i>Tableau 1 : l'affinité des cannabinoïdes pour les récepteurs CB1, CB2 et les autres récepteurs [7] [1]</i>	19
<i>Tableau 2 : effets pharmacologiques des cannabinoïdes [13]</i>	20
<i>Tableau 3 : comparaison de la toxicité générale du cannabis avec celles d'autres psychotropes [16]</i>	26
<i>Tableau 4 : schéma de titration du Sativex® [28]</i>	35
<i>Tableau 5 : comparaison entre les cannabinoïdes sur ordonnance et le cannabis séché (plante) [1]</i>	43
<i>Tableau 6 : les 3 paliers des médicaments antalgiques [47]</i>	59
<i>Tableau 7 : résultats de l'intensité des douleurs en fonction des différentes concentrations de THC contenu dans le cannabis fumé [60]</i>	76
<i>Tableau 8 : résumé d'études contrôlées randomisées sur les cannabinoïdes dans la douleur chronique (jusqu'à juillet 2008)[55]</i>	79

Table des abréviations

<i>CB</i>	Cannabinoïdes
<i>endoCB</i>	Endocannabinoïdes
<i>phytoCB</i>	Phytocannabinoïdes
<i>Δ9-THC</i>	Δ9-tétrahydrocannabinol
<i>CBD</i>	Cannabidiol
<i>CBN</i>	Cannabinol
<i>CBG</i>	Cannabigérol
<i>RCPG</i>	Récepteurs Couplés aux Protéines G
<i>AEA</i>	N-arachidonoyl-éthanolamine
<i>2-AG</i>	2-Arachidonoylglycérol
<i>TRPV1</i>	Récepteur Vanilloïde 1
<i>FAAH</i>	Hydrolase d'amide d'acide gras
<i>SNC</i>	Système Nerveux Central
<i>11-OH-THC</i>	11-hydroxy- Δ9-THC
<i>THC-COOH</i>	11-nor-9-carboxy Δ9-THC
<i>CYP</i>	Cytochromes P450
<i>DL50</i>	Dose Létale 50
<i>SCZ</i>	Schizophrénie
<i>AMM</i>	Autorisation de Mise sur le Marché
<i>EMA</i>	Agence Européenne du Médicament
<i>CEPS</i>	Comité Economique des Produits de Santé
<i>SEP</i>	Sclérose En Plaque
<i>EEN</i>	Echelle d'Evaluation Numérique
<i>EVA</i>	Echelle Visuelle Analogique
<i>VAS</i>	Visual Analogue Scale
<i>FDA</i>	Food and Drug Administration
<i>NVCI</i>	Nausées et Vomissements Chimio Induits
<i>ATU</i>	Autorisations Temporaires d'Utilisation
<i>ATUn</i>	Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative
<i>TENS</i>	Neurostimulation Electrique Transcutanée
<i>OMS</i>	Organisation Mondiale de la Santé
<i>AINS</i>	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
<i>IRSNA</i>	Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
<i>PEA</i>	Palmitoyléthanolamide
<i>PR</i>	Polyarthrite Rhumatoïde
<i>FM</i>	Fibromyalgie
<i>FIQ</i>	Questionnaire de mesure de l'Impact de la Fibromyalgie

Introduction

Les premières traces d'un usage médicinal du cannabis sont retrouvées dans des textes chinois et égyptiens. L'occident va découvrir les applications médicales du cannabis au XIXème siècle, suite aux conquêtes coloniales. Revenus en Europe, les médecins qui l'ont vu à l'œuvre, en vantent si bien les mérites que le chanvre « indien » se généralise rapidement pour soigner toute une série de maux. Ainsi, pendant quelques décennies, le cannabis est prescrit contre la douleur, pour soigner les spasmes et les convulsions, le tétanos, la rage, l'épilepsie, l'asthme, l'insomnie, la migraine ou encore le manque d'appétit. Il est aussi utilisé dans les cures de désintoxication des alcooliques et des héroïnomanes, ainsi que pour faciliter l'accouchement et pour remédier aux troubles menstruels.

A l'époque, le cannabis était souvent prescrit sous forme de teinture, obtenue par macération de la plante dans l'alcool et absorbé par voie orale. Mais, la variabilité de sa teneur en principes actifs qui détermine son efficacité et ses effets secondaires, rend son utilisation médicale difficile. On lui préfère alors la morphine, soluble dans l'eau et donc injectable (contrairement au cannabis) pour traiter les douleurs. Pour ces raisons, le cannabis a été progressivement retiré de nombreuses pharmacopées à partir des années 1930-1940. Supprimé de la pharmacopée Française en 1953, il a été classé en 1961 par les conventions internationales comme « stupéfiant sans intérêt médical ». Le chanvre n'a alors plus le statut de remède et ne peut plus être prescrit par un médecin. C'est la fin d'une époque, mais cela fût temporaire grâce à la redécouverte fortuite des vertus thérapeutique du cannabis dans les années 1960-1970, lançant alors une vague de recherches médicales. Le système endocannabinoïde est ainsi mis en évidence dans les années 90, et ouvre la voie au cannabis thérapeutique.

La première partie de cette thèse sera consacrée à des généralités sur le système endocannabinoïde, les cannabinoïdes ainsi que leurs indications thérapeutiques. Le rôle des cannabinoïdes dans le traitement de la douleur chronique : un problème de santé publique majeure, sera développé dans une seconde partie. Enfin, dans une troisième et dernière partie, sera fait un état de l'art des réglementations en matière de cannabis thérapeutique dans différents pays du monde ; plus particulièrement en France et au Canada où un questionnaire a été réalisé.

Chapitre 1

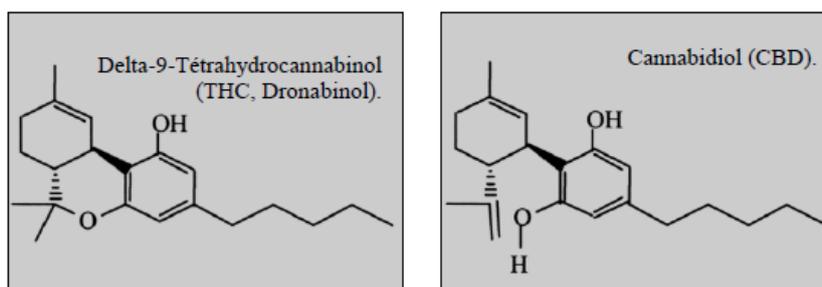
1 Les cannabinoïdes

Les cannabinoïdes sont un groupe de substances chimiques qui activent des récepteurs spécifiques appelés récepteurs cannabinoïdes (récepteurs CB). Ce sont les principes actifs du cannabis. Il existe trois types de cannabinoïdes :

- Les cannabinoïdes endogènes ou endocannabinoïdes (endoCB) sont des substances naturelles élaborées directement par les êtres humains, les vertébrés et un grand nombre d'autres animaux ;
- Les cannabinoïdes végétaux ou phytocannabinoïdes (phytoCB) issus de la plante de cannabis essentiellement ;
- Les cannabinoïdes de synthèse produit par l'industrie pharmaceutique, utilisés dans un but thérapeutique (action agoniste ou antagoniste).

Le chanvre cultivé (*Cannabis sativa* L.) est une plante herbacée annuelle de la famille des cannabinaées et qui appartient à l'ordre des Urticales. Ce sont les feuilles et les sommités fleuries du *Cannabis* qui renferment la majorité des composés soit au total 489 composés distincts avec des composés azotés, des acides aminés, des protéines, des enzymes ou encore des terpènes dont 70 cannabinoïdes [1]. Ce sont ces phytoCB qui en se liant aux récepteurs du système endocannabinoïde, sont responsables des effets du cannabis. Parmi ces 70 phytoCB, on en distingue 4 principaux : le Δ^9 -tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), le cannabidiol (CBD), le cannabinol (CBN) et le cannabigérol (CBG). Les structures chimiques du Δ^9 -THC et du CBD sont représentés sur la figure 1. Leur distribution relative est fonction de la variété de cannabis. Il faudra attendre 1964 pour que le premier cannabinoïde du cannabis - le Δ^9 -THC - soit identifié. C'est ainsi que Raphael Mechoulam (chercheur israélien) ouvre la voie à la recherche d'un système endocannabinoïde [2]. C'est ce même chercheur qui, vingt ans plus tard, a caractérisé le premier endoCB : « l'Anandamide », une substance endogène produite par tout être humain dont le THC mime les effets. [3]

Figure 1 : les principaux cannabinoïdes du cannabis sont le delta-9-tétrahydro-cannabinol (THC) et le cannabidiol (CBD). En médecine, le THC est aussi dénommé Dronabinol [4]



Contrairement aux drogues comme les opiacés, la cocaïne ou encore la nicotine, les phytocannabinoïdes ne renferment pas d'atomes d'azote : ce sont des terpènes et non des alcaloïdes. [5]

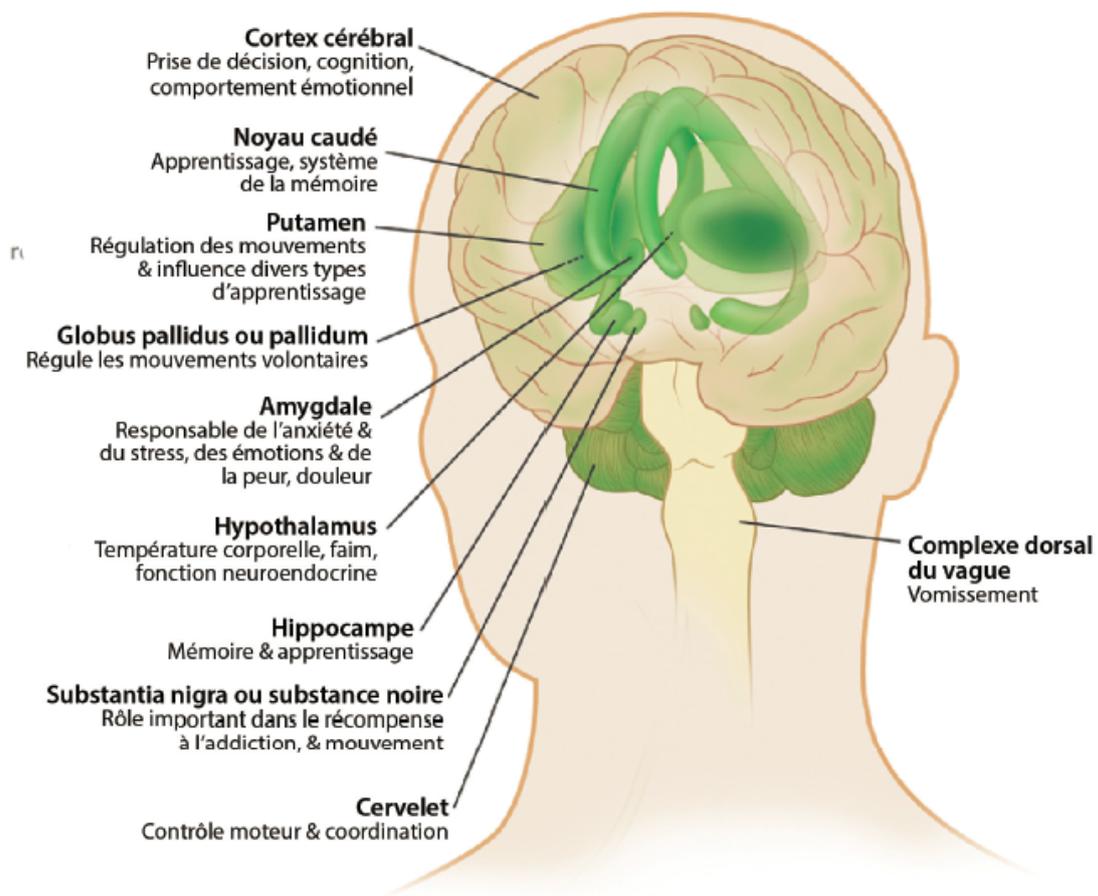
1.1 Le système endocannabinoïde

Le système endocannabinoïde (système endoCB), commun à de nombreuses espèces (vertébrés et invertébrés, de la bactérie à l'humain), est un système de signalisation lipidique très ancien d'un point de vue phylogénétique et très bien conservé qui joue un rôle de régulation essentielle dans tout le corps humain. Il participe notamment au développement neuronal, à la fonction immunitaire et cardiovasculaire, à l'inflammation, l'appétit, le métabolisme, la digestion et la douleur [1]. Ce système endoCB repose sur l'interaction de ligands - les endocannabinoïdes - avec leurs récepteurs - les récepteurs cannabinoïdes. Les cannabinoïdes du cannabis agissent de manière similaire aux endoCB.

Les récepteurs CB, découverts avant les endocannabinoïdes sont au nombre de deux : les CB1 et les CB2. Les CB1, isolés à partir du cerveau de rat en 1988 se retrouvent essentiellement dans le système nerveux central (SNC) et périphérique notamment dans le noyau de la base et du cervelet (région impliquée dans les activités motrices), dans l'hippocampe et le cortex cérébral (mémorisation) et certaines parties de la moelle épinière (traitement des signaux de la douleur) ; comme le montre la figure 2. Les récepteurs CB2, caractérisés et isolés à partir des cellules myélocytaires sont quant à eux retrouvés en grande majorité dans le système immunitaire : dans les leucocytes, la rate ou encore les amygdales. Ainsi, les récepteurs CB1 auraient un effet neuromodulateur tandis que les récepteurs CB2 seraient immunomodulateurs. Les récepteurs CB1 et CB2 font tous les deux partis de

la grande famille des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) et sont constitués de sept domaines transmembranaires. Les récepteurs CB1 cérébraux sont plus abondant que la plupart des récepteurs couplés à une protéine G [6]. La fixation du ligand va entraîner un remaniement structurel des récepteurs RCPG, permettant ainsi l'activation des protéines G intracellulaires. Dans le cas des récepteurs CB1/CB2 ce sont des protéines G de type G_i/G_o qui auront pour rôle d'inhiber différents effecteurs tels que l'adénylate cyclase ou certains canaux ioniques. Toutefois, certaines études suggèrent l'existence d'autres sous-types de récepteurs aux cannabinoïdes comme le récepteur de la famille des TRP de type 1 : le TRPV1 [7]. Ce sont des nocicepteurs, de la famille des récepteurs ionotropiques, localisés au niveau de l'extrémité périphérique des neurones sensitifs de petit diamètre : au niveau de la peau, des muqueuses mais aussi de certaines régions du système nerveux central. L'activation de ces récepteurs entraîne un changement de conformation et l'ouverture du canal, aboutissant à un courant entrant de calcium et de sodium ainsi qu'une dépolarisation de la cellule (cf. partie 2.4.1.3).

Figure 2 : distribution des récepteurs CB1 dans le SNC [8]



Les endocannabinoïdes sont des messagers naturels élaborés par le corps sous l'influence de divers stimuli. Leur rôle est de transmettre des informations sur l'état de l'organisme (dans le cerveau comme dans les autres organes) [4]. Le premier ligand endogène (endoCB) identifié fut le N-arachidonoyl-éthanolamine (AEA), plus connu sous le nom « d'Anandamide » (*Ananda* signifiant bonheur suprême en sanskrit et *amide* du fait de sa structure chimique); puis se fut au tour du 2-Arachidonoylglycérol (2-AG) d'être découvert. L'Anandamide et le 2-AG sont considérés comme des médiateurs majeurs de la signalisation cannabinoïde (représentés sur les figures 3,4). Trois autres endoCB ont été identifiés par la suite mais bénéficient de recherches moins poussées : le 2-éther d'arachidonylglyceryl (noladine-ether), le O-arachidonoyléthanolamine (virodhamine), et la N-arachidonoyldopamine (NADA). Ces endoCB sont tous dérivés d'un acide gras polyinsaturé : l'acide arachidonique (représenté sur la figure 5) et synthétisés « sur demande » à partir de précurseurs phospholipidiques membranaires pour répondre aux besoins des cellules ; ainsi ils ne sont pas stockés mais libérés immédiatement par les neurones (surtout mis en évidence pour l'Anandamide et le 2-AG). Ils se distinguent ainsi des neurotransmetteurs classiques. [1]

Figure 3 : N-arachidonoyl-éthanolamine
(AEA, Anandamide) [5, p. 12]

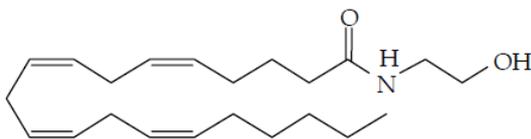


Figure 4 : 2-arachidonoyl-glycérol
(2-AG)[5, p. 12]

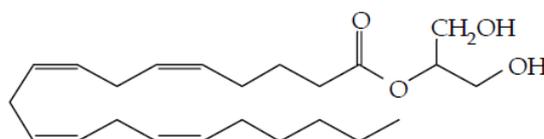
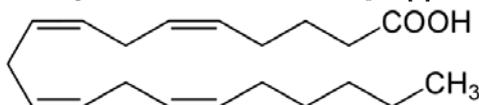


Figure 5 : l'acide arachidonique [9]



L'Anandamide est le produit d'amidification de l'acide arachidonique par l'éthanolamine tandis que le 2-AG est issu de l'estérification par l'acide arachidonique de la fonction secondaire du glycérol [3]. Malgré leurs structures chimiques différentes, les endoCB (tels que l'anandamide et le 2-AG) ainsi que les phytoCB (tels que le Δ^9 -THC, le cannabidiol ou le cannabinoïde) se lient aux récepteurs CB1 et/ou CB2 et les activent (avec une affinité et une efficacité variable).

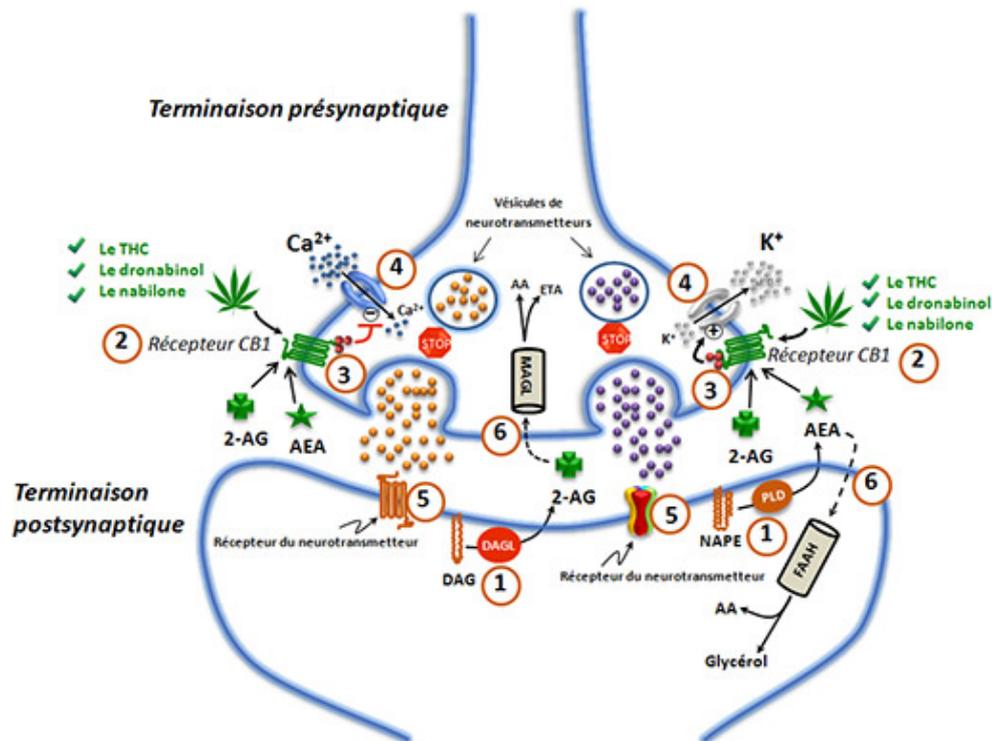
Comme vu précédemment, c'est dans le système nerveux que les récepteurs CB1 sont majoritaires : c'est là que les phytoCB (en particulier le Δ^9 -THC) vont venir se

fixer en priorité, à l'origine des effets psychotropes du cannabis. L'Anandamide (AEA) et le 2-AG (les endoCB) sont produit respectivement par l'hydrolyse du lipide membranaire NAPE ou N-arachidonoyl-phosphatidyl-éthanolamine par la phospholipase D (PLD) et du diacylglycérol (DAG) par la diacylglycérol lipase (DAGL), sur « demande » de l'organisme au niveau de la terminaison postsynaptique. Ces endoCB vont se répandre de façon rétrograde vers les terminaisons présynaptiques pour, soit se fixer sur les récepteurs CB1 présynaptiques, soit être recaptés par des transporteurs membranaires pour être catabolisés par deux enzymes : l'hydrolase d'amide d'acide gras (FAAH) pour l'AEA et la monoacylglycérol-lipase (MAGL) pour le 2-AG. Les cannabinoïdes exogènes tels que le THC ou les cannabinoïdes de synthèse vont eux se fixer et activer directement les récepteurs CB1 présynaptiques du système nerveux. La cascade de signalisation intracellulaire (représentée sur la figure 6) se met alors en place, impliquant la modulation de l'adénylate cyclase, la modulation de la perméabilité de certains canaux ioniques et l'activation de la voie des protéines kinases activées par des agents mitogènes (MAP kinases). Les protéines G_i vont venir inhiber l'adénylate cyclase entraînant une baisse du taux d'AMP cyclique et de l'activité de la protéine kinase A, provoquant une fermeture des canaux calciques (et donc une inhibition des courants entrant calciques) et une ouverture des canaux potassiques (et donc une sortie de potassium). Les protéines G_o vont quant à elles activer une phospholipase C (PLC) entraînant la mobilisation du calcium intracellulaire stocké dans le réticulum endoplasmique des neurones et des astrocytes. Cette cascade engendre une hyperpolarisation des terminaisons présynaptiques interrompant la libération des neurotransmetteurs excitateurs et/ou inhibiteurs (tels que le glutamate, le GABA, la 5-hydroxytryptamine, l'acétylcholine, la noradrénaline, la dopamine...)[1]. Dans le système nerveux, les endoCB via leurs fixations sur les récepteurs CB1 ont un rôle de neuromodulation : ils protègent le système nerveux d'un emballement (blocage de la libération des neurotransmetteurs excitateurs) ou d'une trop grande inhibition (blocage de la libération des neurotransmetteurs inhibiteurs). L'activation par les endoCB (via les CB1 ou CB2) de la voie des MAP kinases (mitogen-activated protein kinases) déclenche une cascade de signalisation aboutissant à l'activation de facteurs de transcription multiples impliqués dans le devenir de la cellule.

L'activation des récepteurs CB2 (majoritairement présent dans le système immunitaire) entraîne une cascade de signalisation similaire à celle des CB1 (inhibition de l'adénylate cyclase et stimulation des protéines MAP kinases) mais

contrairement aux récepteurs CB1, ils n'agissent pas sur les canaux ioniques (ou avec une grande faiblesse) et empêche in fine la libération de cytokines responsables de la réaction inflammatoire ayant un impact complexe sur la fonction immunitaire. Cette différence s'explique par une affinité de couplage des récepteurs CB1/CB2 aux protéines G non équivalentes : l'affinité du récepteur CB1 pour la protéine G₀ est dix fois supérieure à celle du CB2. [2]

Figure 6 : le système endocannabinoïde dans le système nerveux [1, p. 9]



1.2 Pharmacologie clinique

Les phytoCB produisent des effets pharmacologiques similaires à ceux induits par les endoCB. Comme vu précédemment, leur mécanisme d'action est identique impliquant un seul et même système : le système endoCB. La différence réside dans leurs affinités respectives envers les récepteurs CB1 et CB2.

1.2.1 Pharmacodynamie

La pharmacodynamie étudie l'action exercée par un médicament sur l'organisme. Les deux endoCB principaux - l'Anandamide et le 2-AG - se lient avec

plus d'affinité sur les CB1 que sur les CB2. L'Anandamide est un agoniste partiel des récepteurs CB1, c'est-à-dire qu'il se lie et active le CB1 avec moins d'efficacité qu'un agoniste complet/entier tel que le 2-AG. Les agonistes partiels peuvent aussi agir comme des antagonistes : par exemple si les récepteurs CB1 sont déjà occupés par le 2-AG, l'Anandamide va alors entrer en compétition avec lui et agir ainsi comme un antagoniste compétitif. L'activité des récepteurs CB1 sera alors nettement diminuée [10]. Certaines études ont montré que l'Anandamide activait le récepteur TRPV1 contrairement au 2-AG qui est incapable de s'y fixer. [2]

Pour ce qui est des phytoCB, la majorité des renseignements pharmacodynamiques se retrouve pour le Δ 9-THC ; le principal constituant du cannabis et le plus psychoactif. D'après plusieurs études, on sait que le Δ 9-THC agit comme un agoniste partiel des récepteurs CB1. Son mécanisme d'action se rapproche fortement de l'endoCB Anandamide de par son affinité pour le CB1 (responsable des effets psychoactifs du cannabis) et de par son activité d'agoniste partiel pour ce même récepteur. La différence réside dans la moindre affinité pour les récepteurs CB1 et CB2. L'affinité du Δ 9-THC est autant voir supérieure à celle des autres phytoCB [11]. Le CBD ne semble pas se lier aux récepteurs CB1/CB2 à des concentrations physiologiques significatives, et n'a pas d'effet psychoactif décelable. Le CBD se lie à d'autres cibles tels que les récepteurs à la sérotonine ou encore les récepteurs TRPV1. Les résultats d'études précliniques suggèrent que le CBD pourrait avoir des effets anti-inflammatoires, analgésiques, antiémétiques, antipsychotiques, anxiolytiques, anti-ischémiques et antiépileptiques [1]. Le CBN et le CBG sont quant à eux des agonistes partiels des récepteurs CB1. Le CBN est un produit de l'oxydation du Δ 9-THC et d'après certaines études il aurait certaines propriétés immunosuppressives. Le CBG aurait la capacité de bloquer les récepteurs à la sérotonine 5-HT1A, d'agir comme un agoniste du récepteur α 2 adrénergique et aurait des propriétés anti-inflammatoires et analgésiques. Le tableau ci-dessous (tableau 1) résume l'affinité des ligands pour les différents récepteurs.

*Tableau 1 : l'affinité des cannabinoïdes pour les récepteurs CB1, CB2 et les autres récepteurs [7]
[1]*

Cannabinoïdes	Récepteurs cannabinoïdes		
	CB1	CB2	Autres
Anandamide	+++ Agoniste partiel	+	TRPV1...
2-AG	+++	++	—
Δ^9 -THC	++ Agoniste partiel	+	Oui
CBD	---	---	Sérotonine, TRPV1
CBN	Agoniste partiel		
CBG	Agoniste partiel		5-HT1A, $\alpha 2$

D'après les données présentées ci-dessus, les ligands se fixant sur les récepteurs CB1 sont responsables d'effets agissant au niveau du SNC (variable selon la nature, le temps, la dose et la concentration), tels que [1]:

- Des effets psychoactifs avec euphorie, dysphorie, anxiété, précipitation ou aggravation de la psychose, perception sensorielle augmentée, distorsion de l'espace et du temps, hallucination, perception erronée, somnolence, fragmentation de la pensée, obnubilation, trouble de la mémoire ;
- Des effets neuroprotecteurs. Une étude publiée en 2002 [12] a démontré que la production d'Anandamide et de 2-AG augmentait dans le cerveau suite à un traumatisme cérébral, et que la production de substances connues pour provoquer des dommages nerveux (facteur de nécrose tumorale alpha et dérivés réactifs de l'oxygène) était inhibée par leur présence ;
- Des effets sur la fonction motrice entraînant un manque de coordination, des faiblesses et une ataxie ;
- Des effets analgésiques (cf. partie 2) ;
- Des effets antiémétiques, anti-nauséux (cf. partie 1.4.2) ;
- Des effets sur l'appétit (qui est accru).

Les ligands se fixant sur les récepteurs CB2 (ces derniers étant majoritairement présents au niveau des cellules de l'immunité) sont responsables d'effets anti-inflammatoires, anti-oxydant et immunomodulateurs complexes.

Les récepteurs CB1/CB2 sont aussi présents sur de nombreux systèmes du corps humain autres que le SNC ou le système immunitaire ; les cannabinoïdes peuvent donc agir ailleurs et avoir des effets au niveau :

- Du système cardiovasculaire où les cannabinoïdes peuvent entraîner une tachycardie et une vasodilatation ;
- Du système respiratoire avec des bronchodilatations ;
- De l'appareil oculaire à l'origine d'une baisse de la pression oculaire.

Le tableau 2 résume les effets pharmacologiques des cannabinoïdes sur les différents systèmes du corps humain.

Tableau 2 : effets pharmacologiques des cannabinoïdes [13]

Tableau 2. Effets des cannabinoïdes sur les différents systèmes (Adapté de Guindon et Beaulieu, 2005 ¹).
Système nerveux central <ul style="list-style-type: none"> • Euphorie – ivresse cannabique • Perception sensorielle accrue • Perturbation dans les performances intellectuelle et psychomotrice • Désorientation temporo-spatiale • Troubles de l'idéation • Troubles de la mémoire • Anomalie de la thermorégulation • Troubles psychotiques • Analgésie • Propriétés antiémétiques • Stimulation de l'appétit • Propriétés anticonvulsivantes
Système cardiovasculaire <ul style="list-style-type: none"> • Tachycardie • Vasodilatation
Appareil respiratoire <ul style="list-style-type: none"> • Bronchodilatation
Appareil oculaire <ul style="list-style-type: none"> • Diminution de la pression intraoculaire
Autres systèmes <ul style="list-style-type: none"> • Effets sur le système immunitaire • Effets sur le système de reproduction • Phénomène de tolérance après usage prolongé

1.2.2 Pharmacocinétique

On parlera essentiellement de la pharmacocinétique du Δ^9 -THC par voie orale [14]. Le Δ^9 -THC suit une pharmacocinétique particulière : après son absorption, les concentrations sanguines décroissent rapidement tandis que dans le même temps les concentrations tissulaires augmentent. Ce phénomène s'explique par la forte lipophilie du THC qui est stocké durablement dans les graisses corporelles ainsi que dans le cerveau. De ce fait, aucun lien étroit ne peut être établi entre la concentration sanguine en principe actif et les effets engendrés, contrairement à ce qu'on peut observer pour l'alcool.

1.2.2.1 Absorption

A la différence du cannabis fumé, l'action par voie orale est plus lente à se mettre en place, les pics de concentrations sanguins en cannabinoïdes sont plus bas et la durée des effets pharmacologiques durent plus longtemps [1]. La biodisponibilité du THC par voie orale est donc faible, ce qui est expliqué par un effet de premier passage hépatique (EPPH) important. Si l'on prend l'exemple du Δ^9 -THC synthétique (Dronabinol, commercialisé sous le nom de Marinol®), seulement 10 à 20% pénètre dans la circulation systémique. L'administration d'une dose unique de 2,5mg de Dronabinol chez des volontaires sains était associée à une concentration plasmatique moyenne maximale (C_{max}) de Δ^9 -THC de 0,7ng/mL, atteinte en moyenne en 2 heures.

1.2.2.2 Distribution

La distribution du Δ^9 -THC se fait immédiatement après son absorption et, est fonction du temps. La majorité du THC (90%) se retrouve au niveau des compartiments plasmatiques, sous forme liée aux protéines. En raison de sa forte liposolubilité, le THC a un grand volume apparent de distribution (environ 10L/kg), il est ainsi rapidement distribué aux tissus richement vascularisés (cerveau, foie, cœur, poumons) puis aux tissus adipeux peu irrigués. Parmi toutes les drogues connues, le Δ^9 -THC est la seule à être stockée dans l'organisme (essentiellement au niveau des graisses corporelles), et à être libérée lentement dans le compartiment sanguin. Contrairement à l'éthanol qui subit une décroissance plasmatique linéaire, celle du THC est exponentielle : dans un premier temps, les taux

sanguins/plasmatiques du THC décroissent très rapidement ; non pas à cause d'une forte élimination mais du fait d'une captation intense et immédiate par les organes et tissus où il se retrouve stocké. Dans un second temps, la décroissance est très lente du fait de la libération du THC à partir de ses sites de stockage. Les pics de concentrations du THC et de son métabolite actif sont atteints au bout de 2 à 4 heures après une prise orale et diminuent pendant plusieurs jours.

1.2.2.3 Métabolisme

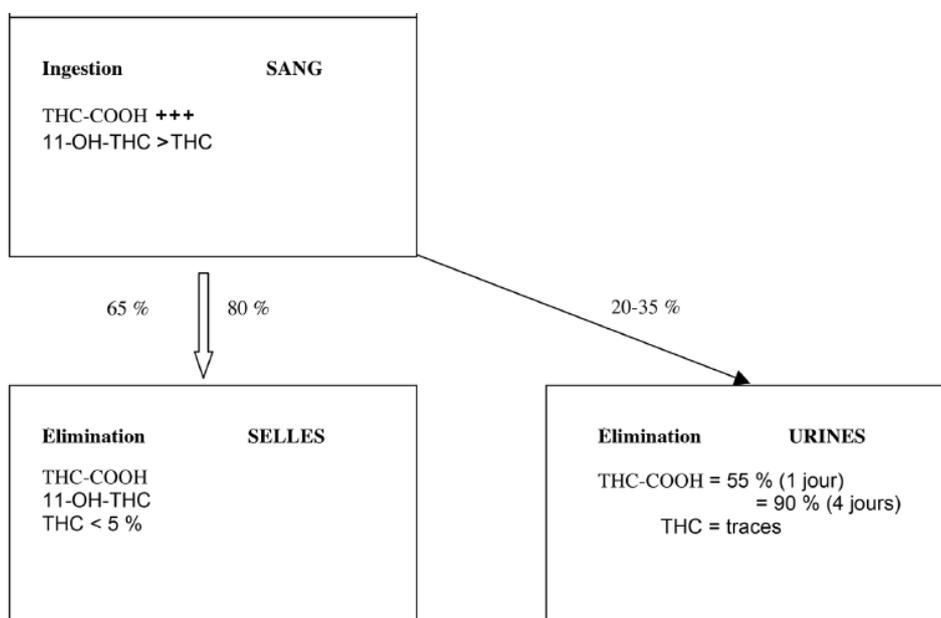
Le métabolisme des cannabinoïdes est très complexe : on dénombre pour le THC plus de cent métabolites. La métabolisation du Δ^9 -THC se fait en majeure partie au niveau du foie et implique une oxydation allylique, une époxydation, une décarboxylation et une conjugaison. La nature et la proportion des métabolites diffèrent selon les voies d'administration du cannabis ; les principaux métabolites initiaux sont le 11-hydroxy- Δ^9 -THC (11-OH-THC) qui est actif et le 11-nor-9-carboxy Δ^9 -THC (THC-COOH) qui lui est inactif. Le métabolite actif, le 11-OH-THC est formé à partir d'une hydroxylation microsomiale sur le noyau aromatique par le cytochrome P-450 (CYP 2C9). Quand le cannabis est ingéré, la concentration sanguine en ce dérivé hydroxylé est supérieure à celle du THC. De plus, ce métabolite est lié au sérum albumine et il franchit ainsi plus aisément la barrière hémato-encéphalique, développe les mêmes effets que le THC mais se stockerait un peu moins bien. Ainsi, les effets centraux du cannabis seraient principalement dus au THC et au 11-OH-THC. La pharmacocinétique du THC peut être modifiée par le polymorphisme génétique des isoenzymes de cytochromes P450 (CYP) propre à chaque individu, ainsi que par l'interaction d'autres médicaments activateurs et/ou inhibiteurs de ces isoenzymes. Par exemple le THC, le CBD et le CBN inhibent l'activité des enzymes CYP1A1, 1A2 et 1B1. Il a été démontré que le CBD inhibait la formation des métabolites du Δ^9 -THC catalysés par le CYP3A4 provoquant une diminution de la formation du métabolite actif du THC : le 11-OH-THC.

1.2.2.4 Excrétion

Quel que soit la voie d'administration du THC, l'élimination est très lente et elle s'effectue par plusieurs voies sous forme de métabolites acides [14]. C'est la très lente redistribution du THC à partir de ses sites de stockage vers le sang qui retarde l'épuration plasmatique. La demi-vie d'élimination totale du THC plasmatique est

difficile à calculer. Elle a été estimée suite à une administration orale ou intraveineuse et, est comprise pour le THC entre 25 et 36 heures et entre 12 et 36 heures pour son métabolite actif, le 11-OH-THC. L'élimination du THC et de ses métabolites se fait principalement par voie fécale (65 à 80%). L'important cycle entérohépatique et la forte liaison aux protéines plasmatiques des cannabinoïdes explique leur élimination par cette voie. Le THC est aussi éliminé par voie urinaire mais à un moindre degré (20 à 35%) à cause d'une importante réabsorption tubulaire au niveau rénale lié à sa grande lipophilie.

Figure 7 : les principales voies d'élimination des cannabinoïdes et leurs concentrations respectives dans les différents milieux biologiques [14]



On peut donc retrouver des cannabinoïdes dans le sang, les selles et les urines, comme le montre le schéma ci-dessus (figure 7). Le dosage sanguin est très spécifique et, est quantitatif. L'identification dans les selles ou les urines peut se faire pendant plusieurs semaines après la consommation de cannabis, en raison de la longue demi-vie d'élimination des cannabinoïdes et de leurs métabolites. Les cannabinoïdes peuvent être aussi retrouvés dans les cheveux (intérêt médico-légale) ou encore dans la salive.

1.2.3 Tolérance, dépendance et sevrage

La tolérance est un phénomène retrouvé lors de l'administration chronique de certains médicaments à tropisme psychique tels que les opioïdes ou les benzodiazépines, et aussi, mais de façon moins importante pour le cannabis

thérapeutique. La tolérance peut être liée soit à une modification pharmacocinétique suite à une augmentation du métabolisme du médicament, soit à une modification pharmacodynamique suite à un changement dans la disponibilité des récepteurs. Pour le cannabis, la tolérance est faible mais elle existe et, est essentiellement d'origine pharmacodynamique [15]. La tolérance est définie « par un état d'adaptation par lequel l'exposition à une drogue entraîne des changements qui débouchent sur une diminution de l'un ou plusieurs effets de celle-ci au fil du temps »[1]. Deux mécanismes pharmacodynamiques indépendant mais étroitement liés sont à l'origine de cette tolérance : la désensibilisation des récepteurs d'une part et la baisse du nombre des récepteurs d'autre part (internalisation et/ou dégradation des récepteurs). Ce sont les récepteurs CB1 qui sont majoritairement concernés. La tolérance au cannabis se manifeste plus facilement et plus rapidement pour certains effets que pour d'autres : ainsi l'humeur, la pression intraoculaire, l'électroencéphalogramme (EEG), les performances psychomotrices, les nausées et le système cardiovasculaire sont les plus concernés. D'après plusieurs études cliniques [1], la tolérance au cannabis serait rapidement réversible. Si l'on prend l'exemple du Sativex® (un médicament à base de THC et de CBD extrait directement du cannabis et commercialisé dans plus de dix-sept pays européens ; cf partie 1.4.1) deux études cliniques ont révélé l'absence de tolérance pharmacologique suite à l'utilisation prolongée du médicament [1]. La tolérance qui existe pour le cannabis reste faible et, est liée à la dose et à la fréquence d'utilisation.

La pharmacodépendance, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est définie comme : « l'usage répété, compulsif d'un médicament ou d'un produit non médicamenteux pour le plaisir chimique qu'il procure ou pour éviter les effets désagréables de sa suppression (= syndrome de sevrage) »[15]. Il existe deux types de dépendance : la dépendance physique et la dépendance psychologique. La dépendance physique est « un état d'adaptation qui se manifeste par un syndrome de sevrage pouvant se produire suite à une interruption abrupte, à une réduction rapide de la dose, à une diminution de la concentration sanguine du médicament et/ou à l'administration d'un antagoniste »[1]. La dépendance psychologique c'est-à-dire l'accoutumance « est une maladie neurobiologique, primaire, chronique dont les facteurs psychosociaux et environnementaux en influencent le développement et les manifestations ; elle se caractérise par l'un ou plusieurs des comportements suivants : perte de la capacité à faire preuve de retenue dans l'usage de la drogue, usage compulsif, persévérance de l'usage malgré ses effets néfastes, et état de manque »[1].

Pour le cannabis, une dépendance existe mais reste faible par rapport aux autres drogues et, est due principalement au Δ^9 -THC. Selon les critères du DSM-IV-TR (manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux), on estime que 9% des personnes qui prennent du cannabis au cours de leur vie deviennent dépendantes, contre 32% pour le tabac, 23% pour l'héroïne, 17% pour la cocaïne et 15% pour l'alcool [16]. La longue rémanence du THC dans l'organisme et sa décroissance en pente douce expliquent sa faible pharmacodépendance : cette particularité pharmacocinétique évite les désagréments psychologiques d'une privation (dépendance psychique) et met à l'abri des troubles physiques (dépendance physique) associés à une disparition brusque de la drogue de l'organisme. D'ailleurs, les agents de substitution aux opiacés (tels que la méthadone ou la buprénorphine) ont le même critère pharmacocinétique que le cannabis, c'est-à-dire une longue demi-vie plasmatique pour éviter les « descentes » brusques [3]. Il a été démontré que la dépendance au cannabis se produisait surtout lors d'une grande consommation chronique. La dépendance physique se manifeste alors par des symptômes de sevrage entre le premier et le deuxième jour suivant l'arrêt de la consommation du cannabis avec colère, agressivité, irritabilité, anxiété, agitation, cauchemars, rêves étranges, insomnie ou encore diminution de l'appétit.

Si l'on compare certains critères toxicologiques qui sont le risque d'abus, la tolérance, la dépendance et le sevrage entre le cannabis, la nicotine et l'alcool ; on constate que le cannabis est l'une des drogues où ces critères sont les moins présents (voir tableau 3 ci-dessous). A l'inverse, l'alcool réunit le plus de critères. Diverses études ont tenté de comparer les risques liés aux drogues les plus consommées, qu'elles soient légales ou illégales. Le rapport « Roques », réalisé en 1998 par le professeur Roques et d'autres experts à la demande du ministère français de la Santé, a classé les psychotropes en trois catégories selon leur dangerosité. Le premier groupe est composé de l'héroïne, la cocaïne, l'alcool et d'autres opiacés ; c'est le groupe le plus dangereux. Le second groupe comprends les psychostimulants, les hallucinogènes, les benzodiazépines et le tabac. Le cannabis fait partie du troisième groupe, le « moins dangereux ». Ce comité d'experts a conclu que le cannabis était moins dangereux que l'alcool et le tabac et qu'il présentait, même à de fortes doses, une toxicité générale faible. [16][17]

Tableau 3 : comparaison de la toxicité générale du cannabis avec celles d'autres psychotropes [16]

Manifestations	Cannabis	Nicotine (tabac)	Alcool
Risques d'abus	++	+++	+++
Tolérance	+	++	+++
Dépendance psychologique	++	++++	++++
Dépendance physique	+	+++	++++
Sevrage	+	++++	++++
Risque de surdosage	+	+	++

1.2.4 Effets indésirables et toxicité

Le cannabis utilisé à des fins thérapeutiques possède comme tout médicament des effets indésirables. Or, dans les publications médicales, il existe beaucoup plus de renseignements sur les effets indésirables associés à la consommation du cannabis à des fins récréatives qu'il n'en existe pour la consommation du cannabis à des fins thérapeutiques. De plus, la majorité des informations dont on dispose sur les effets indésirables du cannabis thérapeutique sont ceux d'une consommation sur le court terme. Quoiqu'il en soit, les effets secondaires observés dépendent de deux facteurs : l'individu lui-même ainsi que la dose administrée. Les effets thérapeutiques du cannabis ne sont pas ciblés mais affectent l'ensemble de l'organisme via les récepteurs CB1 et CB2. Cela signifie que l'effet recherché dans un cas, peut être considéré comme étant un effet indésirable dans un autre cas. Par exemple, une personne qui recherche uniquement l'effet analgésique sans vouloir prendre du poids, peut ressentir l'effet stimulateur sur l'appétit comme un effet secondaire. Il devient alors indispensable d'adapter la dose pour chaque individu et de commencer le traitement par un faible dosage avant de l'augmenter par paliers successifs (titration) [17]. Cependant, à l'exception des effets néfastes liés aux produits de combustion dégagés par la fumée de cannabis, « les effets secondaires du cannabis restent comparables aux effets tolérés d'autres médicaments », a déclaré en 1999 l'Institut de Médecine des États-Unis. Une des particularités du cannabis est sa grande marge thérapeutique. La dose Létale 50 (DL50) (c'est-à-dire la quantité d'une matière, administrée en une seule fois qui cause la mort de la moitié - 50 % - d'un groupe d'animaux d'essai) du cannabis par voie orale chez les rats est estimée à 1000 mg/kg.

Les chiens et les singes sont capables de tolérer des doses orales de THC trois fois plus élevé (3000mg/kg) [1]. Le cannabis n'entraîne pas directement d'effets létaux, même à de très fortes doses. Cette particularité est due à la faible présence des récepteurs CB1/CB2 au niveau des centres vitaux tel que le bulbe rachidien qui contrôle les activités de respiration et de circulation sanguine. [5]

Les effets indésirables sur le court terme, les plus fréquemment signalés suite à l'usage des cannabinoïdes sont ceux touchant en premier lieu le système SNC avec :

- Des troubles cognitifs affectant la mémoire à court terme, l'attention, la concentration, la fonction exécutive et la perception visuelle.
- Des troubles de la fonction psychomotrice compromettant la conduite ou l'accomplissement d'un travail physique complexe. A des doses élevées, on observe une ataxie.
- Des troubles psychiatriques avec de l'anxiété/nervosité, sentiment de perte de contrôle, confusion. Des troubles psychotiques aigus ont été décrits avec des troubles paniques, des dépersonnalisations, de la paranoïa et des troubles de la pensée.
- De la sédation/somnolence, des étourdissements et une défaillance transitoire des fonctions sensorielles et perceptives.

A côté des nombreux effets secondaires touchant le SNC, on retrouve des effets secondaires physiques. Des troubles cardiovasculaires comme une tachycardie peuvent apparaître même si une tolérance se développe assez rapidement pour cet effet : c'est ce qu'on appelle le phénomène de tolérance cardiovasculaire. L'utilisation du cannabis thérapeutique sera alors contre-indiquée chez les personnes ayant des problèmes cardiaques avec des troubles du rythme par exemple. Les cannabinoïdes peuvent aussi provoquer une vasodilatation et une baisse de la tension artérielle en position debout. On observe aussi une baisse de la salivation, un assèchement de la gorge et de la bouche.

Même si le lien de causalité est plus difficile à établir entre consommation de cannabis et effets indésirables sur le long terme, on peut citer :

- Des déclin neuropsychologiques global plus ou moins réversibles.
- Des troubles bipolaires. Le lien de causalité entre la consommation de cannabis et l'apparition de troubles bipolaires est difficile à établir mais certains

résultats laissent entendre que sa consommation augmenterait le risque de développer cette maladie, surtout chez des personnes prédisposées.

- Des dépressions. Une enquête auprès de 248 étudiants français a révélé que les consommateurs de cannabis possédaient des taux beaucoup plus élevés de comportements suicidaires ainsi que des symptômes de dépression/anxiété, comparativement à ceux qui n'en consommaient pas. [1]
- De la schizophrénie (SCZ). Le système endoCB a été associé à la pathogenèse de la SCZ et de la psychose. Le risque de développer une SCZ est surtout marqué chez l'adolescent qui consomme à une fréquence élevée le cannabis ou chez des personnes qui ont des antécédents familiaux. Le cannabis peut également aggraver les symptômes psychotiques chez ces personnes et provoquer des rechutes. L'exposition au cannabis devrait être fortement déconseillée chez les adolescents vulnérables sur le plan psychologique.
- Un syndrome amotivationnel a été observé par certains chercheurs lors d'une consommation élevée et chronique. Ce terme regroupe différents symptômes tels que de l'apathie, un manque de motivation, un retrait social, un cercle d'intérêt plus étroit, une léthargie, un déficit de la mémoire, de la concentration, un jugement affaibli ainsi que de mauvais résultats professionnels. [1]
- Des effets carcinogènes, mutagènes et des troubles de l'appareil respiratoire en ce qui concerne le cannabis fumé, même si la relation de causalité est difficile à mettre en évidence car ces phénomènes sont multifactoriels.
- Le système immunitaire. D'après plusieurs études, le système endoCB possède un rôle complexe et dichotomique sur la fonction immunitaire. Les récepteurs CB1 et, essentiellement les récepteurs CB2 sont présent sur les cellules de l'immunité (lymphocytes B et T, monocytes, neutrophiles, macrophages, mastocytes). La stimulation du CB2 serait responsable d'effet immunosuppresseur alors que celle des CB1 serait associée à un effet immunostimulateur contraire. De plus, selon la dose de THC l'effet sur le système immunitaire n'est pas le même : des faibles doses sont associées à des effets immunostimulateurs et à des doses plus importantes des effets inhibiteurs ou immunosuppresseurs ont été observés.
- Système reproducteur et endocrinien. Les récepteurs CB1 présents dans le cerveau joueraient un rôle dans la modulation de la chaîne hypothalamo-pituitaire ; leur stimulation entraînerait une suppression de certaines hormones

tels que l'hormone lutéinisante, la thyroïdostimuline, l'hormone de croissance et la prolactine [1]. De plus, un système endoCB serait présent localement, au niveau du système reproducteur mâle et femelle contrôlant certaines fonctions reproductives comme la folliculogénèse ou la spermatogénèse. Chez l'animal, une diminution du nombre de spermatozoïdes et de leur motilité ainsi que des altérations morphologiques ont été observés, suite à une exposition prolongée au cannabis.

1.2.5 Précautions d'emplois et contre-indications

Suite aux effets indésirables potentiels des cannabinoïdes, un certain nombre de précautions d'emploi sont à respecter, notamment en raison de la variabilité de la réponse et de la tolérance aux effets du cannabis. Le cannabis et/ou les cannabinoïdes prescrits sur ordonnance devraient [1] :

- Ne pas être utilisés chez toute personne âgée de moins de 18 ans car avant cet âge-là, le cerveau est en développement ;
- Ne pas être utilisés chez des patients ayant des antécédents personnels et/ou familiaux de troubles psychiatriques (surtout la SCZ) ;
- Être utilisés sous surveillance psychiatrique chez des patients atteints de manies ou de dépression ;
- Être utilisés avec précaution chez des patients déjà traités par un traitement dépressif du SNC en raison de la potentialisation possible des effets dépressifs ;
- Être utilisés avec prudence chez des patients avec des antécédents de toxicomanies comme l'abus d'alcool par exemple ;
- Ne pas être utilisés chez les femmes enceintes ou allaitantes (passage des cannabinoïdes dans le lait maternel du fait de leur lipophilie) ;
- Ne pas être utilisés chez des patients atteints de maladie cardio-pulmonaires ;
- Ne pas être utilisés chez des patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale grave ;
- Si le cannabis thérapeutique est fumé, il ne devrait pas être utilisé chez des patients atteints d'insuffisance respiratoire tel que l'asthme ou une maladie pulmonaire obstructive.

1.3 Les cannabinoïdes dans d'autres substances

On peut retrouver des cannabinoïdes ailleurs que dans la plante de cannabis. C'est le cas du chocolat ou plus particulièrement du cacao. C'est le neuroscientifique Daniel Piomelli qui isole en 1996 l'endoCB Anandamide du chocolat [18]. De plus, d'autres substances présentes dans le chocolat inhiberaient la dégradation naturelle de l'Anandamide. Ainsi, après avoir mangé du chocolat, les niveaux d'Anandamide (cannabinoïde endogène majeur) augmentent et vont se fixer sur les récepteurs cannabinoïdes. Même si l'Anandamide n'est présent qu'en faible quantité dans le cacao, on comprend mieux pourquoi certaines personnes se sentent bien en mangeant du chocolat [19]. C'est surtout le chocolat noir avec un fort pourcentage de cacao qui est concerné.

Plusieurs études ont montré l'action du paracétamol sur les récepteurs cannabinoïdes CB1 [20][21]. Des chercheurs auraient mis en évidence un mécanisme d'action possible, encore inconnu à ce jour, du paracétamol. Ainsi, le paracétamol serait métabolisé par l'enzyme FAAH (responsable de la dégradation de l'Anandamide) en un composé actif le « AM404 », agoniste des récepteurs CB1. Ainsi ce mécanisme d'action serait possiblement responsable d'un des effets analgésiques de la molécule mais aussi de certaines somnolences ressenties chez les personnes âgées ou les enfants suite à la prise de paracétamol.

Le propofol est un anesthésique général d'action rapide et agirait en inhibant l'enzyme FAAH, provoquant une hausse des taux d'Anandamide. Ainsi, les patients en post-opératoire auraient moins de nausées et de vomissements que les patients anesthésiés par une autre molécule [22].

Ainsi, certaines substances autres que le cannabis contiennent des cannabinoïdes ou agissent indirectement sur le système endocannabinoïde.

1.4 Indications et éventuels usages thérapeutiques des cannabinoïdes

On parlera dans cette partie des médicaments à base de cannabinoïdes de synthèse et ceux directement extraits de la plante de cannabis ayant une AMM en France ou ailleurs dans d'autres pays. Comme vu précédemment, la plante de cannabis est composée de soixante-dix cannabinoïdes dont le principal est le Δ^9 -

THC qui est responsable de la majorité des effets psychoactifs. Le CBD, le CBN et le CBG sont quant à eux beaucoup moins psychoactifs, dotés de propriétés anti-inflammatoires et analgésiques. Les cannabinoïdes de synthèse ont été développés par l'industrie pharmaceutique à des fins de recherches médicales pour mettre au point des médicaments actifs sur les récepteurs cannabinoïdes avec des propriétés analgésiques, anti-inflammatoires par exemple mais surtout avec le moins d'effets psychoactifs possibles. En France, c'est grâce à un décret publié le 7 juin 2013 au Journal Officiel qui a permis à l'Agence du médicament d'autoriser la mise sur le marché de spécialités à base de cannabis et de dérivés cannabinoïdes. Ce décret a annulé la restriction inscrite dans le Code de Santé Publique interdisant « la production, la fabrication, le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition ou l'emploi du cannabis et des tétrahydrocannabinols » [23][24]. Les cannabinoïdes de synthèse font partis des médicaments du registre des stupéfiants et de ce fait, ils obéissent à des règles de prescription et de délivrance spécifiques. Au Canada, en Grande-Bretagne, en Australie, aux Pays-Bas (où des pharmacies sont autorisées à dispenser du cannabis depuis 2003 déjà), en Belgique, en Suisse, ainsi que dans plus de vingt États Américains, la prescription médicale de cannabis ou de ses produits de transformation est possible. [25]

1.4.1 Douleurs spastiques de la sclérose en plaque

Le Sativex® aussi appelé Nabiximol est un analgésique cannabinoïde, fabriqué directement à partir d'extrait de la plante *Cannabis sativa* L. (cf. figure 8). Le premier pays à l'avoir autorisé est le Canada en 2005, puis il a été commercialisé dans dix-sept pays européens à partir de 2010. En janvier 2014, c'est au tour de la France de recevoir l'autorisation de mise sur le marché (AMM) par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) via une procédure de reconnaissance mutuelle (le Royaume-Uni étant l'état membre de référence).

Figure 8 : le spray buccale Sativex® (Nabiximol) [26]



En France ainsi que dans les autres pays Européens, l'indication du Sativex® est restreinte au traitement de la "*spasticité dans la sclérose en plaques après échec des autres thérapeutiques*". Au Canada, son utilisation peut être étendue sous certaines conditions dans le « soulagement de la douleur neuropathique chez les adultes atteints de sclérose en plaques » et dans le « traitement analgésique d'appoint chez des adultes atteints de cancer avancé présentant une douleur modérée ou grave pendant un puissant traitement opioïde administré à la plus forte dose tolérée contre une douleur de fond persistante » suite à des données cliniques prometteuses. En France, malgré son AMM, le Sativex® n'est pas présent dans les pharmacies à cause de son prix. C'est le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) qui fixe le prix des médicaments et des dispositifs médicaux remboursés par l'Assurance Maladie, le plus souvent par la voie de conventions - d'accords avec le laboratoire qui commercialise le médicament. Mais le CEPS et le laboratoire Espagnol « Almirall » qui commercialise le Sativex® n'arrivent pas à trouver d'accord sur son prix, le CEPS jugeant le Sativex® trop cher ce qui prive des milliers de patients d'un traitement potentiellement efficace.

La sclérose plaque (SEP) touche 90 000 personnes en France et constitue la deuxième cause de handicap chez les jeunes adultes. C'est une maladie auto-immune du SNC diagnostiquée le plus souvent entre 20 et 40 ans. Pour l'instant, il n'existe pas de traitements curatifs : la thérapeutique actuelle permet de réduire les poussées et d'améliorer la qualité de vie des patients pour qui les douleurs spastiques au quotidien sont très handicapantes. Le Sativex® est composé de deux principes actifs présents en quantité égale à savoir le Δ^9 -THC et le CBD, directement extrait de souches établies et caractérisées de la plante Cannabis *Sativa*. Les excipients sont au nombre de trois à savoir l'éthanol, le propylène glycol et l'huile essentielle de menthe poivrée. Le Sativex® se présente sous la forme d'un spray buccale. D'après la monographie Française, le Sativex® fait partis de la classe pharmacologique des « analgésiques et antipyrétiques » [27]. On ne connaît pas exactement le mécanisme d'action du Sativex® mais on peut tirer plusieurs hypothèses d'après sa composition. Comme vu précédemment, le Δ^9 -THC agit comme un agoniste partiel des récepteurs CB1 essentiellement, jouant un rôle dans la régulation rétrograde de la fonction synaptique. Ces récepteurs CB1 se retrouvent le long des voies de la douleur et peuvent ainsi médier l'analgésie produite par les cannabinoïdes (cf. partie 2), soulageant ainsi les douleurs spastiques de la SEP. Le CBD quant à lui, se liant que faiblement aux récepteurs CB1 et CB2, agirait par l'intermédiaire d'autres récepteurs

(TRPV1 ou les récepteurs à la sérotonine) et permettrait de contrebalancer les effets indésirables centraux du Δ^9 -THC (en diminuant la formation du métabolite actif du THC : le 11-OH-THC ; cf. partie 1.2.2.3).

Lors d'études précliniques sur l'animal atteint de SEP et de spasticité [28], il a été démontré que les agonistes des récepteurs CB permettaient d'améliorer la raideur des membres ainsi que la fonction motrice. Ces effets sont contrecarrés par les antagonistes des récepteurs CB et chez les souris déficientes en récepteurs CB1, qui ont présentées une spasticité plus sévère. Chez les souris souffrant de CREAE (encéphalomyélite auto-immune expérimentale chronique récurrente), Sativex® a entraîné une diminution dose dépendante de la raideur des pattes arrières.

Au cours d'essais cliniques de phase III (aussi appelé « essais comparatifs »), l'efficacité primaire du Sativex® dans la réduction des douleurs a été mesurée au moyen d'une échelle d'évaluation numérique (EEN) allant de 0 à 10 points (0 représentait aucune spasticité et 10 la pire spasticité possible). La spasticité est un phénomène complexe, définie par plusieurs critères et influencée par de nombreux facteurs tels que les symptômes du patient, le fonctionnement physique et la disposition psychologique. La spasticité est de ce fait difficile à mesurer. Ces études cliniques de phase III sont destinées à évaluer l'efficacité d'un nouveau médicament en le comparant à un traitement standard, en vue de leur commercialisation. Ils incluent un grand nombre de personnes volontaires (plusieurs centaines, milliers) sur une période allant de 4 à 5 ans. Les conclusions des essais randomisés contrôlés avec placebo des cannabinoïdes administrés par voie orale dans le traitement de la spasticité musculaire chez des patients souffrant de la SEP sont encourageantes, mais elles restent modestes. [16][1]

- Dans un premier essai de phase III contrôlé versus placebo, sur une période de 6 semaines, la différence par rapport au placebo s'est avérée statistiquement significative mais la pertinence de la différence entre les traitements qui était de 0,5 à 0,6 point sur l'EEN était cliniquement discutable. Les répondeurs au traitement concernaient 40 % des sujets sous Sativex® et 22 % des sujets sous placebo, en utilisant comme critère de réponse une diminution de plus de 30 % du score de l'EEN.
- Une seconde étude de phase III évaluant le traitement sur 14 semaines n'est pas parvenu à démontrer un effet significatif du traitement. La différence de score EEN par rapport au placebo était de 0,2 point. L'hypothèse émise fut

que dans les analyses des changements moyens de score, l'effet clinique du traitement chez certains patients pouvait être en partie masqué par les données provenant des sujets non répondeurs.

- Un troisième essai de phase III comprenait une période d'essai thérapeutique formalisée de 4 semaines avant la randomisation. L'objectif de cet essai était d'évaluer le bénéfice de la poursuite du traitement chez les patients ayant obtenu une réponse initiale au traitement. 572 patients atteints de SEP et de spasticité réfractaire ont reçu Sativex® en simple aveugle pendant 4 semaines. Après 4 semaines de traitement actif, 273 sujets ont obtenu une diminution d'au moins 20 % du symptôme de spasticité sur l'EEN dont 241 ont satisfait aux critères d'entrée de randomisation, avec un changement moyen par rapport au début du traitement de -3,0 points sur l'EEN de 10 points. Ces patients ont ensuite été randomisés soit pour continuer à recevoir le traitement actif, soit pour passer sous placebo pour la phase d'essai en double aveugle de 12 semaines, soit une durée totale de traitement de 16 semaines. Au cours de la phase en double aveugle, les scores moyens sur l'EEN pour les patients recevant Sativex® sont généralement restés stables (par rapport à la randomisation, changement moyen du score sur l'EEN de -0,19), alors que pour les patients passés sous placebo les scores moyens sur l'EEN ont augmenté (changement moyen du score sur l'EEN était de +0,64 et le changement médian était de +0,29). La différence entre les groupes de traitement était de 0,84 (IC 95 % : -1,29, -0,40).

Suite à une pulvérisation buccale de Sativex®, les principes actifs passent rapidement dans la circulation sanguine : le délai d'action se situe entre 15 et 40 minutes. La durée d'action est quant à elle comprise entre 2 et 4 heures [1]. La posologie doit être instaurée progressivement avec la plus petite dose possible, il sera nécessaire de procéder à une titration pour déterminer la dose efficace (cette période de titration peut aller jusqu'à deux semaines). Le nombre de pulvérisations devra donc être augmenté chaque jour à raison d'une pulvérisation de plus par jour jusqu'à atteindre un maximum de 12 pulvérisations par jour, afin que le patient obtienne un soulagement de ses symptômes (en suivant le schéma indiqué dans le tableau n°4). Un intervalle d'au moins 15 minutes doit être respecté entre chaque pulvérisation.

Tableau 4 : schéma de titration du Sativex® [28]

Jour	Nombre de pulvérisations le matin	Nombre de pulvérisations l'après-midi	Nombre total de pulvérisations par jour
1	0	1	1
2	0	1	1
3	0	2	2
4	0	2	2
5	1	2	3
6	1	3	4
7	1	4	5
8	2	4	6
9	2	5	7
10	3	5	8
11	3	6	9
12	4	6	10
13	4	7	11
14	5	7	12

Après la période de titration, il est conseillé aux patients de maintenir la dose optimale établie. La dose médiane utilisée dans les essais cliniques réalisés chez les patients atteints de SEP était de huit pulvérisations par jour [28]. Le traitement ne sera pas poursuivi au-delà de 4 semaines si la réponse clinique est jugée insuffisante. Le Sativex® répond aux contre-indications générales des cannabinoïdes, il est notamment contre-indiqué chez :

- Les personnes présentant une hypersensibilité aux cannabinoïdes ou à l'un des excipients du Sativex® ;
- Les patients de moins de 18 ans ;
- Les personnes avec des antécédents connus/suspectés ou familiaux de SCZ ou de tout autre trouble psychotique ; des antécédents de trouble sévère de la personnalité ou toute maladie psychiatrique significative autre qu'une dépression associée à leur maladie sous-jacente ;
- Les patients qui présentent une maladie cardiovasculaire grave, telle qu'une cardiopathie ischémique, de l'arythmie, de l'hypertension mal maîtrisée ou encore une insuffisance cardiaque grave ;
- Les femmes enceintes ou allaitantes.

Comme vu précédemment, le Sativex® est métabolisé par le système enzymatique du cytochrome P450 (via les isoenzymes CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 3A4) et c'est un inhibiteur du CYP450. La prudence s'impose chez les patients prenant des médicaments qui sont des substrats connus pour le CYP450 3A4 ou le CYP450 2C19 tels que : l'Amitriptyline, le Fentanyl, le Sufentanil et l'Alfentanil ou d'autres opiacés apparentés car leurs concentrations seraient augmentées et leurs toxicités accrues. L'administration de Sativex® devra être déconseillée avec les puissants inducteurs enzymatiques (Rifampicine, Carbamazépine, Phénytoïne, Phénobarbital, Millepertuis) et/ou inhibiteurs du CYP₄₅₀ (Itraconazole, Ritonavir, Clarithromycine). Tous les patients sous hypnotiques ou traités par des médicaments déprimeurs du SNC (ainsi que les patients prenant de l'alcool) sont à surveiller en raison des effets additifs potentiels avec le Sativex®.

Au cours des essais cliniques contrôlés versus placebo, les effets indésirables les plus fréquents, toutes causes confondues, survenus sur les 805 patients qui recevaient du Sativex® sur du court terme ont été :

- Des troubles du SNC avec des étourdissements dans 25% des cas et de la somnolence (8,2%) ;
- Des troubles gastro-intestinaux avec des nausées (9,6%),
- Des sécheresses buccales (6,1%), des diarrhées (5,5%) ; des vertiges (6,5%) ; de la fatigue (12,5%) et des problèmes de désorientations (4,1%).

D'autres effets indésirables dont le rapport de causalité avec le Sativex® était plausible, ont été observés chez des patients atteints de SEP (n = 1016) recevant ce traitement sur du long terme cette fois-ci :

- Palpitations (1,2 %) ;
- Dyschromies dentaires (2,1 %) ;
- Troubles de la muqueuse orale (2,2 %), dyschromies de la muqueuse orale (0,7 %), desquamations de la muqueuse orale (0,7 %), stomatites (0,6 %) ;
- Hypertensions (0,3 %), perceptions délirantes (0,1 %) et syncopes (0,9 %).

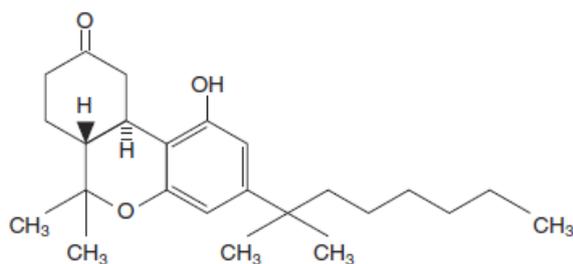
En raison des effets indésirables liés au site d'application du Sativex®, il faudra surveiller l'état de la muqueuse buccale des patients et leur conseiller de changer régulièrement les sites des pulvérisations. Le Sativex® se conserve au frigo (à une température comprise entre 2°C et 8°C) avant son utilisation et à température ambiante quarante jours après ouverture. [27]

Le Sativex® est considéré comme un stupéfiant et de ce fait, il obéit aux mêmes règles de prescriptions et de délivrance que celles des stupéfiants. La prescription initiale est hospitalière et semestrielle, et elle doit être faite par un neurologue ou un médecin physique de réadaptation sur une ordonnance sécurisée. Cependant, le renouvellement n'est pas restreint et la durée de prescription est limitée à vingt-huit jours. Comme tout stupéfiants, la délivrance est donc très contrôlée. Mais un problème se pose : le Sativex® est un médicament devant être conservé au frigo avant ouverture, seulement en France les stupéfiants à l'officine doivent être conservés dans une armoire fermée à clefs. Le Sativex® demandera donc aux pharmaciens Français une gestion particulière si la situation arrive à se débloquer. De plus, le Sativex® pourrait être remboursé à hauteur de 15% par la sécurité sociale. [29]

1.4.2 Nausées et vomissements chimio-induits – anorexie et VIH

Contrairement au Sativex®, le Césamet® ou Nabilone est un médicament faisant partie des cannabinoïdes de synthèse : c'est un analogue synthétique au Δ^9 -THC. Sa structure chimique est représentée sur la figure ci-dessous (figure 9).

Figure 9: structure chimique du Césamet® ou Nabilone [30]



Le Césamet® a été autorisé en 1985 aux USA par la FDA (Food and Drug Administration) pour traiter les nausées et vomissements liés à une chimiothérapie anticancéreuse chez des patients n'ayant pas répondu aux traitements conventionnels ; mais il ne fut jamais mis sur le marché et le laboratoire abandonna sa fabrication. C'est en 2006 que le Césamet® bénéficia d'une nouvelle autorisation de mise sur le marché par la FDA, avec les mêmes indications après avoir été racheté par un nouveau laboratoire. Par la suite, il fut distribué et commercialisé au Canada, en Australie, au Royaume-Uni et en Espagne [5]. Le Césamet® se présente sous la forme de gélules contenant 0,5mg ou 1mg de Nabilone (le principe actif) ; il est donc moins dosé en THC que le Sativex®. Le Césamet® contient également de la povidone et de l'amidon comme excipients. La posologie usuelle est de 1 à 2 mg, deux fois par

jour, sans dépasser 6mg par jour. Le traitement est à commencer la veille de la chimiothérapie ou bien le jour même, puis il devra être pris durant tout le cycle de chimiothérapie et pourra être continué 48 heures après la fin de la chimiothérapie. Le Césamet® n'est autre qu'un analogue au Δ^9 -THC, et de ce fait il agit de la même façon et possède les mêmes effets indésirables, les mêmes contre-indications que le Δ^9 -THC vu précédemment. Les effets thérapeutiques du Césamet® sont dus essentiellement à l'activation des récepteurs CB1 du SNC en inhibant la libération de sérotonine des neurones présents dans le complexe vagal dorsal situé dans la zone dorsale du bulbe rachidien ; un centre intégrateur et modulateur de divers réflexes neurovégétatifs dont les vomissements. Le Nabilone est un analogue synthétique au Δ^9 -THC, il n'a pas exactement la même structure chimique que lui et de ce fait c'est un agoniste plus puissant des récepteurs CB1 (c'est pourquoi la dose de Δ^9 -THC est plus faible que dans le Sativex®). D'après une étude in vitro, le Δ^9 -THC agirait aussi comme un antagoniste des récepteurs 5-HT₃, une des cibles des traitements antiémétiques standards (ex : Ondansétron).

Les nausées et vomissements chimio-induits (NVCi) font partis des effets indésirables les plus fréquents et parmi les plus stressants d'une chimiothérapie. Les nausées aiguës, tardives ou anticipatoires sont mal contrôlées avec les thérapeutiques actuelles. Il y a peu de temps encore, il n'était pas rare de devoir arrêter un traitement, pourtant prometteur, à cause de ces effets secondaires intolérables. L'usage des cannabinoïdes dans ce cas-là pourrait être une solution. D'après les différentes recommandations internationales, les antiémétiques conventionnels utilisés dans le traitement des NVCi sont les antagonistes des récepteurs à la sérotonine 5-HT₃ (les « sétrons » comme l'Ondansétron ou Zofren®), les corticostéroïdes (Dexaméthasone ou Méthylprednisolone), les antagonistes des récepteurs NK1 de la substance P (Aprépitant ou Emend®), les antidopaminergiques (Métoclopramide ou Primpéran®) et certaines benzodiazépines. Ces antiémétiques sont utilisés en général en associations, en fonction du type de nausées/vomissements (aigus ou retardés) ainsi que du potentiel émétisant (hautement, modérément, faiblement, très faiblement). Au début des années soixante-dix, quelques consommateurs de cannabis ont observé par hasard que le cannabis permettait de réduire les effets indésirables provoqués par la chimio-thérapie anticancéreuse. C'est ce qui a incité des chercheurs à tester le cannabis pour une telle indication. Pour ce faire, ils ont utilisé principalement des cannabinoïdes purs, dont le THC et deux cannabinoïdes synthétiques : le Nabilone et le Lévonantradol [4]. En 1975, des médecins de Boston

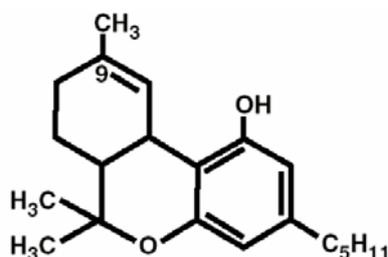
ont publié pour la première fois les résultats d'une étude menée en double aveugle. « Dans cette étude, 22 patients atteints d'un cancer qui n'ont pas pu être suffisamment soulagés par les médicaments antiémétiques habituels, ont reçu un traitement à base de THC. Les résultats ont pu être exploités pour 20 de ces patients. L'action du THC a été décrite comme étant très efficace pendant près de 35 % du temps de la chimiothérapie et moyennement efficace pendant environ 45 % des cycles. Cela correspond globalement à un taux de réactions positives d'environ 80 %. En revanche, aucun effet n'a pu être observé sur les 20 % du temps restant. En outre, l'efficacité du traitement à base de THC était fortement liée aux modifications psychiques, caractéristiques du cannabis » [4]. Il est à noter que paradoxalement, la consommation excessive de cannabis peut déclencher des vomissements cycliques. D'après des études cliniques versus placebo, le Nabilone présente une efficacité évidente mais d'un point de vue clinique, ils ne sont que légèrement supérieurs aux antiémétiques conventionnels. Certaines études ont démontré que l'association de Δ^9 -THC avec des antagonistes des récepteurs 5-HT₃ à faible dose étaient plus efficaces dans la diminution des vomissements que lors d'une administration de ces médicaments seuls [1]. Après échec des traitements conventionnels antiémétiques, l'usage des cannabinoïdes dans le traitement des NVCI est considéré comme la quatrième meilleure thérapie. Le Δ^9 -THC, de par son potentiel psychoactif, peut entraîner des effets indésirables caractéristiques tels que des vertiges, des somnolences, une sécheresse de la bouche, de l'euphorie, des ataxies, de l'anxiété ou encore des psychoses ; c'est pourquoi ce traitement doit être réservé aux patients n'ayant pas répondu aux traitements classiques des NVCI. Pour minimiser ces effets indésirables, il est conseillé de commencer avec la plus petite dose possible et d'augmenter progressivement la posologie. La pharmacocinétique particulière du THC par voie orale fait que l'action pharmacologique sera lente à se mettre en place (60 à 90min) pour une longue durée d'action (8 à 12 heures) ; à la différence du Sativex® qui se rapproche plus de la cinétique du cannabis fumé [30]. Le Nabilone est aussi utilisé hors AMM dans les douleurs liées à la fibromyalgie (cf. partie 2.4.3.2) ainsi que dans la perte d'appétit chez des patients anorexiques ou atteints de SIDA [30]. La figure 10 ci-dessous représente la spécialité Césamet®.

Figure 10 : Césamet® (Nabilone) du laboratoire MEDA



Le Marinol® ou Dronabinol qui est la dénomination commune internationale (DCI) du Δ^9 -THC, a été autorisée aux USA par la FDA en 1985 pour le traitement des nausées et des vomissements chimio-induits après échec des traitements conventionnels.

Figure 11 : structure chimique du Marinol® (Dronabinol ou Δ^9 -THC) [31]

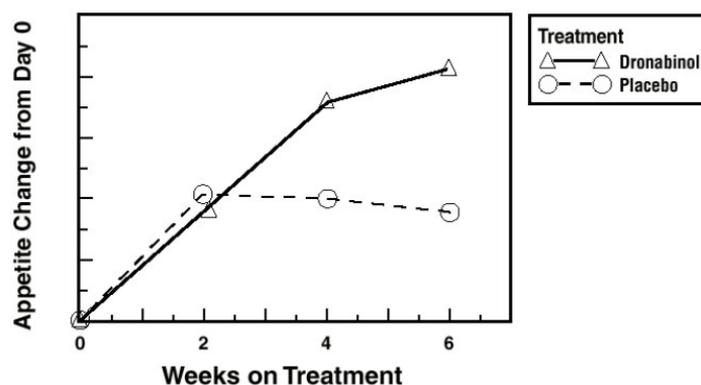


Le Marinol® (dont la structure chimique est représentée sur la figure 11 ci-dessus) est présenté sous la forme de gélules dosées à 2,5mg, 5mg ou 10mg de Δ^9 -THC synthétique. En 1992, la FDA a étendu l'indication du Marinol® au traitement des pertes d'appétit chez des patients amaigris atteints de SIDA [5]. Le Marinol® est aussi disponible sur prescription médicale au Canada, en Australie, en Allemagne, en Suisse et en Afrique du Sud. Ce médicament cannabinoïde n'est autre que le THC lui-même et contient comme excipients de la gélatine, de la glycérine, du parabène, de l'huile de sésame et du dioxyde de titane. Sa concentration en THC est plus importante que le Nabilone car c'est un agoniste moins puissant des récepteurs CB1. La pharmacocinétique de ce médicament est celle du THC administré par voie orale : son action débute 30 à 60 minutes après son administration (1,5 fois plus rapide que la Nabilone) et dure entre 4 et 6 heures (2 fois moins long que la Nabilone). Les effets indésirables, les contre-indications et les précautions d'emploi sont les mêmes que celles du THC ou du Nabilone. L'efficacité du Marinol® dans le traitement des nausées et vomissements chimio-induits est la même que celle du Césamet® et a été évalué chez 454 patients atteints de cancers recevant une chimiothérapie [31][1]. La posologie initiale dans le traitement des NVCI est de 5mg/m² par jour à donner trois

heures avant le cycle de chimiothérapie puis toutes les deux à quatre heures (pour un total de 4 à 6 doses par jour). La dose maximale est de 15mg/m² par jour.

Son utilisation pour stimuler l'appétit des patients cachectique atteints de SIDA a été évaluée lors d'une étude randomisée en double aveugle versus placebo chez 139 patients atteints du SIDA et ayant perdu du poids. Les patients recevaient 5mg de Dronabinol par jour répartie de la manière suivant : 2,5 mg avant le déjeuner et 2,5mg avant le dîner. Les effets ont été mesurés sur 6 semaines via une échelle visuelle analogique (EVA). L'augmentation de l'appétit observée fut statistiquement significative [31]. Les courbes ci-dessous (figure 12) montrent qu'après deux semaines de traitement sous Dronabinol, l'appétit augmente considérablement par rapport au placebo.

Figure 12 : courbes représentant le changement d'appétit sur 6 semaines avec et sans Marinol® (Dronabinol) [31]



Le nombre important de récepteurs CB1 dans l'hypothalamus, une zone cérébrale contrôlant l'appétit serait un des éléments expliquant le mécanisme d'action du Marinol® dans cette indication. Il est aussi intéressant de constater que de nombreux récepteurs cannabinoïdes se situent dans les intestins et que, lorsque la sensation de faim se manifeste, le nombre d'endocannabinoïdes augmente dans cette partie du corps. En revanche, après avoir mangé, la concentration d'endocannabinoïdes se normalise de nouveau. Cela signifie que de tels mécanismes périphériques participent à la régulation des sensations physiologiques comme la faim ou l'impression de satiété, et on comprend donc l'intérêt des cannabinoïdes. D'autres études suggèrent que le système endocannabinoïde jouerait aussi un rôle dans le métabolisme énergétique et la modulation des métabolismes lipidiques et glucidiques. La posologie usuelle de Marinol® est de 2,5mg deux fois par jour soit 5mg par jour (une dose avant le repas du midi et une autre avant le repas du soir) et elle peut être

augmentée jusqu'à 20mg par jour, soit 10mg à midi et 10mg le soir si la tolérance est bonne. Si les effets indésirables sont trop importants, la posologie peut être baissée à 2,5mg par jour. Dans tous les cas, le traitement devra être débuté avec la plus petite dose possible.

Alexander Remmele, fondateur d'une association d'aide aux malades pour l'utilisation médicale du cannabis à Berlin, décédé en 1997 à la suite d'une forme maligne de cancer des ganglions lymphatiques, a laissé son témoignage « Depuis bientôt deux ans, j'utilise de manière régulière du cannabis pour combattre d'une part les effets secondaires de la chimiothérapie comme les nausées, la perte d'appétit et les vomissements, et, d'autre part, pour stabiliser voire améliorer mon état psychique. Mon expérience en tant que consommateur régulier de cannabis date d'il y a dix ans déjà. À cette époque, le haschich et le cannabis n'étaient alors pour moi que des drogues psychotropes, utilisées à des fins récréatives. Au début de ma maladie, je n'ai rien changé à mes habitudes. J'ai continué à fumer des joints de temps à autre et j'avoue qu'à chaque fois, après avoir consommé, je me suis senti mieux. »[4]. La figure ci-dessous (figure 13) représente la spécialité Marinol®.

Figure 13 : Marinol® (Dronabinol) du laboratoire UNIMED [32]



Les autorisations temporaires d'utilisation (ATU) concernent les produits de santé qui ne sont pas autorisés dans un pays. En France, il existe une ATU pour le Marinol® (Dronabinol), et c'est en 2003 qu'une ATU nominative (ATUn) lui fut accordée dans le traitement des douleurs neuropathiques. Cette ATUn s'adresse à un seul patient désigné et ne pouvant participer à une recherche biomédicale (cf. partie 3.1).

En 2002, des tests sur les animaux ont révélé que le CBD était bénéfique dans le traitement des nausées. Cela montre que certains cannabinoïdes, dépourvus d'effets psychotropes comme le CBD, pourraient être utilisés contre les nausées liées aux

chimiothérapies [1]. Le tableau 5 ci-dessous résume les indications et d'autres informations relatives aux médicaments à base de cannabinoïdes.

Tableau 5 : comparaison entre les cannabinoïdes sur ordonnance et le cannabis séché (plante) [1]

C A N N A B I N O Ï D E S	Princeps	Nom générique	Principaux constituants / source	Voie d'administration	Indications	Délai d'action (Dé) Durée d'action (D)	Pays concernés
	Sativex®	Nabiximol	THC + CBD extrait directement de <i>Cannabis Sativa</i>	Voie sublinguale	Spasticité dans la SEP *autres	Dé : 15 à 40min D : 2 à 4 h	USA Canada* France** 17 pays Européens
	Césamet®	Nabilone	Analogue synthétique du Δ 9-THC	Voie orale	Nausées et vomissements chimio-induits	Dé : 60 à 90 min D 8 à 12 h	USA Canada Australie Royaume-Uni Espagne
	Marinol®	Dronabinol	Δ 9-THC synthétique	Voie orale	Nausées et vomissements chimio-induits Anorexie liée au SIDA	Dé : 30 à 60 min D : 4 à 6 h	USA Canada Australie Afrique du Sud Allemagne Suisse France ***
P L A N T E	Cannabis	/	<i>Cannabis Sativa</i>	Voie inhalée	Douleurs chroniques essentiellement	Dé : 5min D : 2 à 4 h	USA (selon les États) Canada 11 pays Européens

*Douleurs neuropathiques et analgésique au Canada (AMM avec conditions)

** AMM mais pas encore disponible

*** ATUn

Le cannabis séché (fumé) est autorisé en thérapeutique dans certains États des USA, dans 11 pays Européens ainsi qu'au Canada (dans un cadre de recherche clinique pour ce dernier). Lorsqu'il est fumé, le THC est rapidement absorbé et les effets se manifestent 5 à 10 minutes après l'inhalation, puis se dissipent après 2 heures environ alors que l'administration par voie orale du THC entraîne une

absorption lente et variable (cf. 1.2.2). C'est probablement pourquoi plusieurs patients signalent que le cannabis fumé présente des avantages par rapport au THC consommé par voie orale. Les patients consommant du cannabis fumé sont capables d'ajuster la dose en arrêtant de fumer dès que l'effet désiré est obtenu. Ce qui n'est pas le cas des patients prenant du THC synthétique. Par contre, le THC ou ses dérivés synthétiques ont l'avantage d'être plus purs, de ne contenir aucun contaminant et d'avoir une concentration contrôlée ; ce qui est moins certain pour le cannabis séché. [33]

1.4.3 Les éventuels autres usages thérapeutiques

Même si les médicaments commercialisés à base de cannabinoïdes cités ci-dessus (Sativex®, Cesamet® et Marinol®) ont des indications limitées comme tous médicaments, l'utilisation des cannabinoïdes n'est pas limitée au traitement des douleurs spastiques de la sclérose en plaque, ni au traitement des nausées et vomissements ou dans les pertes d'appétit. Depuis plusieurs années, la recherche étudie d'autres usages thérapeutiques, et la liste est loin d'être exhaustive.

1.4.3.1 L'obésité

Le Rimonabant ou Acomplia® (représenté sur la figure 14 ci-dessous) du laboratoire Sanofi-Aventis a été commercialisé en 2006 dans divers pays dont la France en 2007. C'est un antagoniste des récepteurs CB1 utilisé pour lutter contre l'obésité. Mais à cause de ses effets indésirables importants (troubles psychiatriques allant jusqu'au suicide) l'Acomplia® a été retiré du marché en 2008 par l'Agence Européenne du médicament (EMA) jugeant le rapport bénéfice/risque insuffisant.[5][25]

Figure 14 : Acomplia® ou Rimonabant du laboratoire SANOFI [34]



Des recherches démontrent que le rimonabant pourrait également être efficace dans d'autres domaines que l'obésité, notamment dans les addictions ou encore comme antidote du cannabis dans la mesure où il bloque les effets psychoactifs et certains effets cardiovasculaires du THC. [34]

1.4.3.2 L'épilepsie

L'épilepsie réfractaire pourrait être soignée par le CBD. C'est ce que tendent à montrer plusieurs études réalisées par le laboratoire pharmaceutique britannique GW Pharmaceuticals [35]. Des essais cliniques, qui ont commencé en 2014, se poursuivent pour voir l'efficacité des dérivés de CBD dans le traitement d'épilepsies graves tels que le syndrome de Dravet ou encore de Lennox-Gastaut chez les enfants. Ces deux types d'épilepsies sont caractérisés par une fréquence de crises très élevées dans lequel les traitements habituels ne sont pas efficaces. L'Epidiolex® (représenté sur la figure 15) est un extrait de CBD purifié contenant 98% de CBD et des traces d'autres cannabinoïdes. La FDA lui a accordé le statut de médicament orphelin dans le cadre de traitements pédiatriques expérimentaux, mais il n'a pas encore d'AMM [36]. En avril 2015, lors de la 67ème rencontre annuelle de l'Académie Américaine de Neurologie, les résultats des études présentées montraient que l'administration d'Epidiolex® avait diminué la fréquence des crises de 54% sur une période de 12 semaines chez des enfants ayant une épilepsie résistante aux traitements. Les données d'un essai ouvert publiées en décembre 2015 [37] ont aussi rapporté une réduction de 40% des crises moyenne chez des patients adolescents traités avec de l'Epidiolex®. L'autre substance testée par GW pharma est le « GWP42006 », composée principalement de cannabidivarine (CBDV) ; un cannabinoïde non psychoactif du cannabis. C'est un analogue du CBD et il est aussi utilisé dans des études cliniques pour traiter l'épilepsie réfractaire de l'enfant. Les résultats ont montré que le GWP42006 autrement dit le CBD réduirait de moitié le nombre de crises d'épilepsie chez les patients souffrant du syndrome de Lennox-Gastaut. Le Docteur Anup Patel a suivi 225 patients, âgés en moyenne de 16 ans pendant 14 semaines. Ces patients avaient en moyenne 85 crises par mois, et étaient en échec thérapeutique avec 6 autres traitements en moyenne. La moitié des patients prenaient le GWP42006 et l'autre moitié un placebo. En moyenne, chez les patients prenant le GWP42006, le nombre de crises avaient diminué de 40% tandis que pour les patients sous placebo cette diminution était de 17%. Les effets secondaires les plus fréquents constatés ont été la perte d'appétit et des somnolences [38]. Les résultats obtenus lors de ces essais

cliniques sont donc plutôt concluants mais pour l'instant, le mécanisme d'action reste encore inconnu. Le CBD ne se lierait pas directement aux récepteurs CB1/CB2. Il aurait une action sur les neurones GABA inhibiteurs, sur les canaux calciques intracellulaires (TRPV, VDCC, GPR55) et sur l'adénosine (action anti-inflammatoire). Cependant, l'innocuité du traitement par CBD sur le long terme n'a pour l'instant pas pu être mise en évidence. En France, les médecins peuvent utiliser le CBD dans le cadre d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) pour des enfants atteints d'épilepsie réfractaire comme le syndrome de Dravet. Cette procédure reste exceptionnelle.

Figure 15 : L'Epidiolex® du laboratoire GW Pharma



1.4.3.3 La dépression et l'anxiété

La dépression et l'anxiété pourrait être traitées par les cannabinoïdes mais pas à n'importe quel dosage. Une enquête sur des consommateurs réguliers de cannabis (4400), consommant du cannabis quotidiennement ou hebdomadairement a révélé une diminution de l'humeur dépressive. Ce phénomène s'explique par le rôle majeur du système endoCB. Les agonistes des récepteurs CB1 améliorent la neurotransmission sérotoninergique et noradrénergique, comme les antidépresseurs. C'est ce qu'a montré des résultats issus d'études animales : de faibles doses d'agonistes au récepteur CB1 ont amélioré le comportement lié à l'anxiété et ont augmenté les réponses liées aux antidépresseurs [1]. À l'inverse, une forte stimulation des récepteurs CB1 ou l'administration d'antagonistes aux récepteurs CB1 (comme le Rimonabant) peut déclencher une dépression. La dose et la composition de cannabinoïdes utilisés est par conséquent un facteur très important. Il a aussi été montré que les concentrations basales d'Anandamide et de 2-AG étaient considérablement réduites chez des femmes ayant des troubles dépressifs majeurs. Les endocannabinoïdes et le récepteur CB1 joueraient donc un rôle majeur dans la régulation de l'humeur [7]. Des études portant

sur un des endoCB principaux : l'Anandamide, ont montré que ce composé reproduisait certains effets pharmacologiques du THC, notamment sa capacité à réguler l'humeur mais sans générer d'effets psychotropes. Une piste thérapeutique porterait sur des inhibiteurs de la FAAH, l'enzyme responsable de la dégradation de l'Anandamide. Ainsi, des concentrations importantes d'Anandamide obtenues en bloquant son hydrolyse intracellulaire dans le SNC permettraient d'activer les neurones sérotoninergiques et noradrénergiques et d'obtenir une action antidépressive significative. Les inhibiteurs de la FAAH pourraient donc constituer une nouvelle classe d'antidépresseurs dotés d'une marge d'efficacité plus large et sans phénomène de dépendance. De plus, des données probantes laissent entendre que le CBD jouerait un rôle dans la réduction de l'anxiété.

1.4.3.4 *La maladie de Parkinson*

Pour la maladie de parkinson malgré quelques rapports positifs, les effets thérapeutiques ne sont pour l'instant pas concluants même si un lien – complexe - existe entre la physiopathologie de la maladie de Parkinson et des changements dans le système endocannabinoïde. Des produits à base de cannabis pourraient éventuellement être utilisés pour traiter la dyskinésie (activité musculaire anormale) déclenchée par l'administration de L-Dopa, sans aggraver les symptômes de base. [1] [25]

1.4.3.5 *Le glaucome*

Plusieurs études portant sur le cannabis et les cannabinoïdes menées chez des sujets en bonne santé et chez des patients atteints de glaucome ont pu établir que le cannabis réduisait la pression intra-oculaire (PIO) de 25 à 30% en moyenne. Mais la façon dont les cannabinoïdes réduisent la PIO reste obscure. [1] [25]

1.4.3.6 *L'asthme*

Le cannabis a les mêmes effets que les bronchodilatateurs classiques comme le Salbutamol et pourrait de ce fait traiter l'asthme. Cet effet est largement attribué au Δ^9 -THC. Toutefois, la fumée de cannabis contient des gaz et des particules nocives qui irritent et endommagent l'appareil respiratoire. Par conséquent, elle ne constitue pas une thérapie viable à long terme dans la pathologie asthmatique. [1] [25]

1.4.3.7 *Le déclin cognitif*

Le cannabis à faibles doses réduirait le déclin cognitif à partir d'un certain âge. C'est ce qu'ont montré des chercheurs allemands. Partant du fait que le système endocannabinoïde décline avec l'âge (avec diminution de la quantité de récepteurs CB1 et d'endoCB 2-AG dans le tissu cérébral des sujets âgés), ils ont réalisé une étude sur la souris. De faibles doses de THC ont été administrées quotidiennement à des rongeurs d'âges différents : 2, 12 et 18 mois. Les résultats ont mis en évidence que le THC réduisait bien les performances des jeunes rongeurs mais qu'elle avait un effet contraire sur les souris plus âgées (de 12 à 18 mois) en réduisant le déclin cognitif. Et ces bénéfices persistaient après l'arrêt du THC [39]. De plus, il existe certaines données probantes qui laissent entendre que le système endoCB joue un rôle dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. [1]

1.4.3.8 *Les maladies inflammatoires*

Les cannabinoïdes pourraient aussi soigner des syndromes inflammatoires comme les dermatites, le psoriasis, le prurit ou les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (les MICI)[1]. Mais le rôle du système endoCB dans l'inflammation est complexe car il est impliqué à la fois dans les processus pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. En effet, certains de nos endoCB comme l'Anandamide ou le 2-AG sont produits et libérés par les cellules immunitaires (processus inflammatoire) et à l'inverse on a constaté que certains cannabinoïdes exogènes peuvent supprimer la production de cytokines ou chimiokines pro-inflammatoires (processus anti-inflammatoire). Par conséquent, les cannabinoïdes peuvent avoir des applications thérapeutiques dans les maladies comportant une composante inflammatoire sous-jacente.

1.4.3.9 *Le cancer*

Un grand nombre d'études ont associé le système endoCB dans la physiopathologie du cancer. Les endoCB semblent avoir un effet protecteur contre la carcinogénèse. Des études précliniques ont démontré que les endoCB, certains agonistes synthétiques des cannabinoïdes et certains phytoCB pouvaient inhiber la croissance des tumeurs et la progression de nombreux types de cancers (notamment les gliomes) à l'aide de divers mécanismes comme la promotion de l'apoptose, l'arrêt

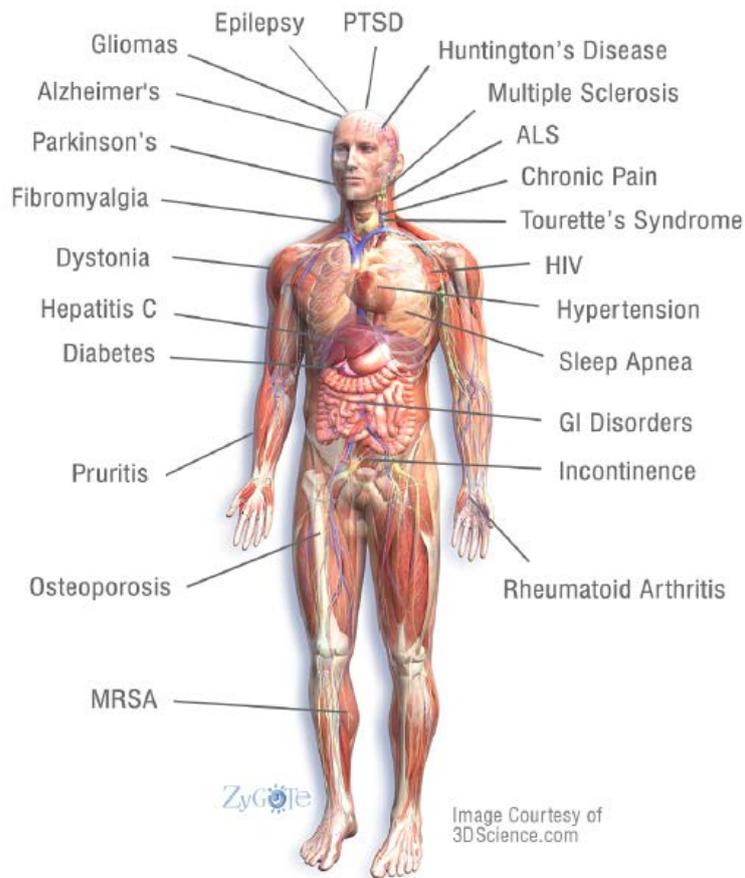
du cycle cellulaire/inhibition de la croissance et la prévention des métastases au moyen de l'inhibition de l'invasion, de la migration et de la néo-angiogenèse tumorale [1]. Les cannabinoïdes pourraient donc un jour représenter une nouvelle classe de médicaments anti-néoplasiques.

1.4.3.10 *L'association aux opioïdes*

L'utilisation de cannabinoïdes pour réduire les doses d'opioïdes, voir même supprimer un traitement opioïde est en cours de recherche. Une dépendance assez forte peut se développer chez des patients traités par opioïdes de type morphinique ; ce qui n'est pas le cas avec le cannabis. Des traitements à base de cannabinoïdes pourraient donc être une alternative possible pour ces patients (cf. partie 2.4.4). Le cannabis serait aussi efficace dans le sevrage de certaines drogues telles que les opioïdes, l'alcool ou encore les benzodiazépines en diminuant les symptômes physiques liés au manque et le stress lié à l'abandon de la consommation de stupéfiants. [25]

A côté des douleurs spastiques de la sclérose en plaque, des nausées et vomissements chimio-induits ainsi que de l'anorexie causée par le VIH ; les cannabinoïdes ont de multiples autres usages thérapeutiques (représentés sur la figure 16) en cours d'essais cliniques, dont de nombreux ont déjà donné des résultats très prometteurs.

Figure 16 : les usages thérapeutiques possibles des cannabinoïdes [36]



L'utilisation des cannabinoïdes dans le traitement de la douleur chronique est une des autres pistes très prometteuses, qui permettrait de soigner des patients en situation d'échec thérapeutique.

Chapitre 2

2 Le cannabis thérapeutique dans le traitement des douleurs chroniques (inflammatoires et neuropathiques)

Plusieurs définitions de la douleur chronique sont proposées dans la littérature médicale, les unes faisant surtout référence à la durée de la douleur, les autres insistant sur son caractère syndromique. La définition de la douleur la plus souvent citée est celle proposée par l'*International Association for the Study of Pain* (IASP) : la douleur est « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à des lésions tissulaires réelles ou potentielles ou décrite en des termes évoquant de telles lésions ». Elle est donc ce que la personne qui en est atteinte dit qu'elle est ; elle existe dès lors qu'elle affirme la ressentir, qu'une cause soit identifiée ou non. La douleur peut être ressentie de façon extrêmement différente d'une personne à une autre (c'est la subjectivité de la douleur) mais aussi chez une même personne selon son environnement. [40][41]

Il faut distinguer la douleur aiguë de la douleur chronique. La douleur aiguë est intense, mais souvent brève. C'est celle que l'on ressent en se coupant le doigt, par exemple. La douleur aiguë joue donc un rôle d'alarme, permettant à l'organisme de réagir et de se protéger face à un stimulus mécanique, chimique ou thermique. Mais quand la douleur devient récurrente et persiste trois mois ou plus, elle est dite chronique et devient pathologique. Ces deux types de douleurs se différencient par des mécanismes physiopathologiques différents.

De par l'aspect subjectif, les différents types et leurs mécanismes d'action ; la douleur est un phénomène complexe.

2.1 Épidémiologie

Lorsque la douleur dure plus de 3 mois, elle est dite chronique et devient une maladie. Même s'il est difficile d'évaluer de façon précise la prévalence de la douleur chronique en population générale à cause de définitions multiples et des divers méthodes utilisées pour collecter les données ; plusieurs études Françaises et internationales estiment que la prévalence de la douleur chronique varie de 10,1 % à 55,2 % en population générale. [41]

En France, les douleurs chroniques affectent environ 30% des adultes d'après une vaste étude Française menée auprès de 30 155 personnes. Cette incidence augmente avec l'âge et dans les deux tiers des cas, les douleurs sont d'intensité modérée à sévère. Parmi ces douleurs chroniques, il y a les douleurs neuropathiques qui concernent quant à elles près de 7% des Français, avec un pic entre 50 et 64 ans. Les douleurs chroniques affectent davantage les femmes, les catégories socio-professionnelles les moins favorisées et les professions manuelles. Les douleurs répertoriées affectent principalement le dos, le cou et les épaules, les membres, la tête et l'abdomen. Elles sont souvent associées à des dépressions, une anxiété, des troubles du sommeil et donc une altération de la qualité de vie. De par cet impact et les recours aux systèmes de soins induits, la douleur a un coût socio-économique élevé. [40]

2.2 Physiopathologie de la douleur

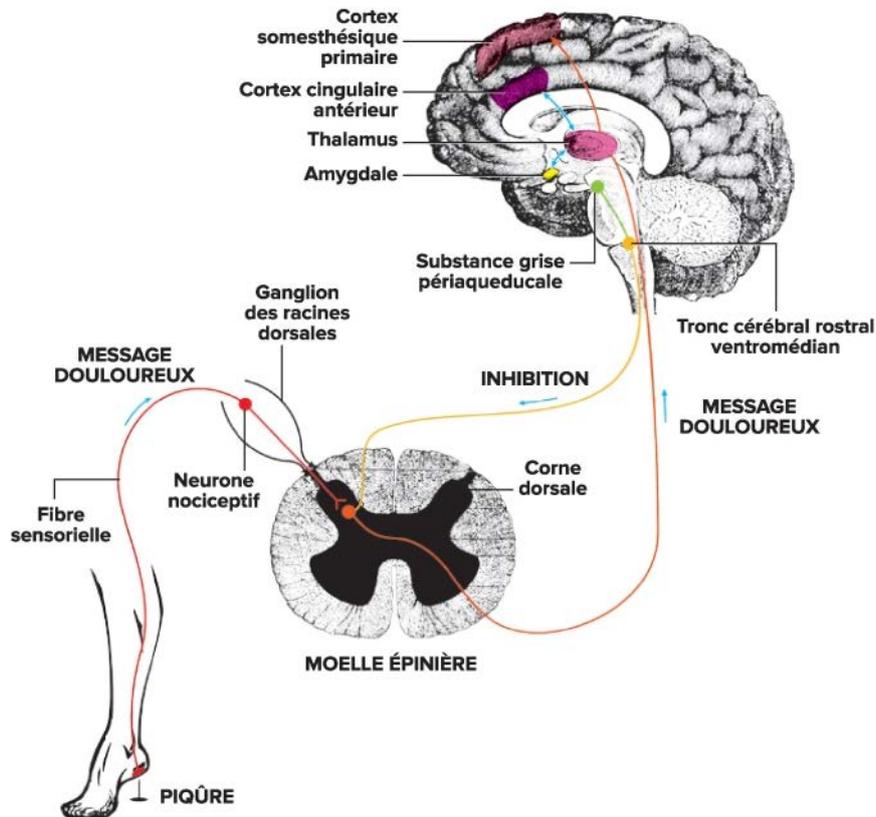
La douleur chronique est une expérience multidimensionnelle s'articulant autour de quatre composantes fondamentales : les sensations, les émotions, la cognition et le comportement. [42]

La transmission douloureuse est un phénomène complexe impliquant des mécanismes électrophysiologiques et neurochimiques où 3 étapes vont se succéder :

- L'élaboration de l'influx au niveau du nocicepteur et sa transmission dans la fibre nerveuse périphérique ;
- Le relais et la modulation au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière (transmission de l'influx, blocage ou amplification, convergence des différents influx) ;
- L'intégration au niveau du cerveau qui le transforme en message conscient en l'occurrence une sensation douloureuse avec une composante sensori-discriminative (intensité, localisation, durée du stimulus nociceptif), ainsi qu'une composante émotionnelle et affective désagréable.

Le schéma (figure 17) présente les 3 étapes de la transmission douloureuse.

Figure 17 : le circuit de la douleur, de l'agression à l'intégration cérébrale [43]



2.2.1 Les récepteurs et les fibres nerveuses

Le message nociceptif résulte de la stimulation de récepteurs spécifiques appelés « nocicepteurs ». Ces nocicepteurs sont très nombreux (200 par cm^2) et sont de différents types :

- Les mécano-récepteurs qui sont activés par des stimuli douloureux mécaniques (pression, étirement) ;
- Les nocicepteurs polymodaux, activés par des stimuli mécaniques, chimiques (substances algogènes) ou thermiques ($T > 42^\circ\text{C}$).

Ces nocicepteurs sont organisés en plexus arborisés essentiellement dans les tissus cutanés, mais aussi dans les tissus musculaires et dans les parois viscérales. Ils sont reliés à des fibres nerveuses appelées « neurones primaires » ou « afférences primaires » dont le corps cellulaire se trouve dans les ganglions rachidiens. Ces fibres nerveuses sont au nombre de trois : les fibres $A\beta$, $A\delta$ et les fibres C. Les fibres $A\beta$, très myélinisées, de gros calibre et de conduction rapide sont reliées aux informations tactiles et proprioceptives. Les informations douloureuses sont quant à elles véhiculées par deux types de fibres :

- Les fibres A δ , de petits calibres faiblement myélinisées, à l'origine des douleurs localisées et précises de type piqueur ;
- Les fibres C, non myélinisées et de très petit calibre qui sont responsables des douleurs diffuses, mal localisées, tardives de type brûlure. [44]

2.2.2 Les voies ascendantes

Après activation des nocicepteurs, l'influx nerveux douloureux arrive jusqu'à la corne dorsale postérieure de la moelle épinière par les fibres A δ et C. Au niveau de la corne dorsale, ces fibres vont libérer dans l'espace synaptique trois groupes de neuromédiateurs responsables de la transmission des messages entre les afférences nociceptives périphériques et les neurones nociceptifs spinaux avec :

- Des neuropeptides tels que la substance P (P comme *Pain*), la neurokinine A, le PRGC (peptide relié au gène calcitonine), la somatostatine, le CCK (cholécystokinine) ou encore le VIP (peptide vasoactif intestinal) et les opioïdes endogènes ;
- Des acides aminés excitateurs (glutamate, aspartate) ;
- Des acides aminés inhibiteurs (GABA et glycine).

La corne dorsale postérieure de la moelle épinière est le premier relai de la transmission de la douleur avec le protoneurone. L'influx nerveux se propage ensuite vers le bulbe rachidien, puis vers le mésencéphale (substance grise périaqueducale) via le deuxième neurone spino-thalamique appelé « deutoneurone » ; enfin il se dirige dans le thalamus pour aller vers le cortex via le troisième neurone thalamo-cortical. [44]

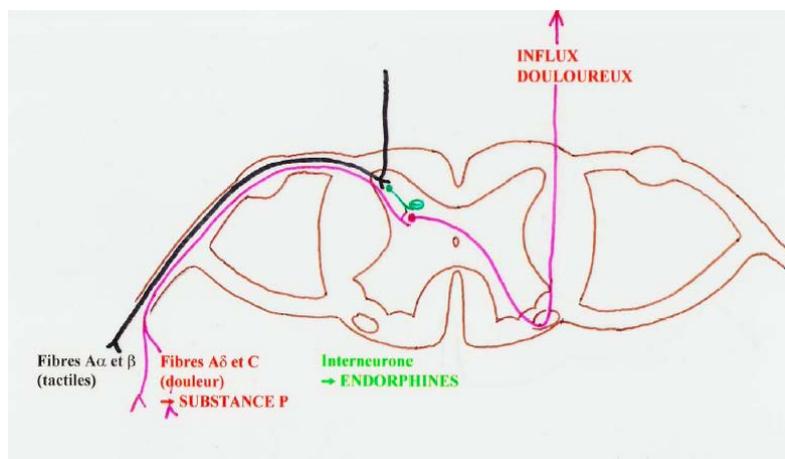
2.2.3 Les mécanismes de contrôle

Il existe des systèmes de contrôle et de modulation de la transmission des messages nociceptifs douloureux, permettant au corps de se protéger contre la douleur. Ces systèmes de protection se situent à 3 niveaux :

- 1^{er} niveau : médullaire ;
- 2^{ème} niveau : tronc cérébral ;
- 3^{ème} niveau : thalamus.

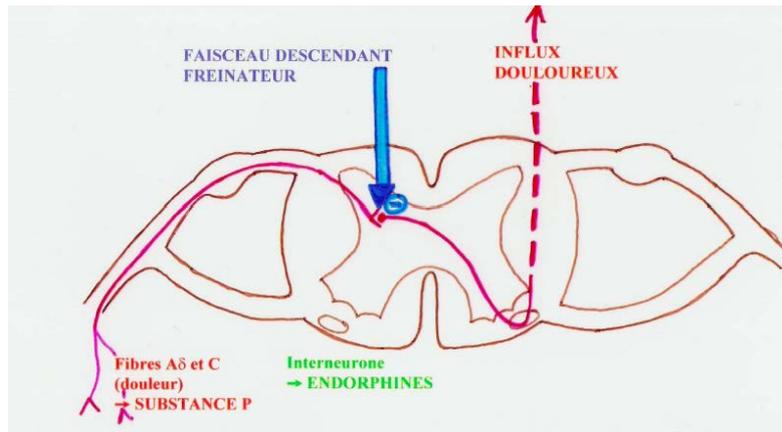
Au niveau médullaire, il existe un système appelé « Gate control » ou « théorie de la porte » (représenté sur la figure 18). C'est la capacité du message douloureux à être inhibé par un message de nature différente, comme un message tactile par exemple. Cette inhibition se fait par un inter-neurone qui est activé par des fibres nerveuses de plus gros calibre du tact et du toucher, et qui va ainsi libérer des acides aminés inhibiteurs comme la glycine ou le GABA, fermant « la porte » à la douleur. En thérapeutique, le contrôle de la porte est le support de l'utilisation de la neurostimulation électrique transcutanée ou TENS.

Figure 18 : la "Gate Control" ou théorie de la porte [45]



Au niveau du tronc cérébral, les structures les plus hautes vont moduler l'activité des structures sous-jacentes ; c'est le contrôle inhibiteur supra-segmentaire aussi appelé voies inhibitrices descendantes ou faisceau descendant freinateur (représenté par la figure 19). La douleur est inhibée après la libération de neuromédiateurs tels que la sérotonine, la noradrénaline ou encore les endorphines (opioïdes endogènes) par le tronc cérébral vers la corne postérieure de la moelle épinière. En thérapeutique, les mécanismes sérotoninergiques et noradrénergiques inhibiteurs descendants justifient l'utilisation des antidépresseurs tricycliques dans le traitement de la douleur. [44]

Figure 19 : contrôle inhibiteur supra-segmentaire [45]



Le 3^{ème} niveau de modulation de la douleur est le thalamus dans le cerveau, c'est le centre de tri de la douleur où se déroule [45] :

- La focalisation dans le noyau réticulaire, c'est le « chef d'orchestre » ;
- Les connexions dans le système thalamique diffus ;
- L'analyse des souffrances dans le noyau dorso-médian ;
- La topographie dans le noyau latéro-ventro-postérieur ;
- La mémorisation dans le noyau antérieur.

En résumé, la transmission des messages nociceptifs est réglée par un effet de balance entre diverses influences. La douleur chronique survient lorsqu'il y a rupture d'équilibre en faveur de messages excitateurs. Si les neurones des circuits de la douleur deviennent anormalement excitables (douleurs par excès de nociceptions ou inflammatoires) ou n'inhibent plus l'information douloureuse entrante (douleurs neuropathiques), les régions cérébrales de perception de la douleur sont en permanence activées et entraînent la douleur chronique. [45] [43]

2.3 Les médicaments actuellement disponibles dans la prise en charge de la douleur chronique

Parmi les douleurs chroniques, on distingue :

- Les douleurs par excès de nociception, encore appelées douleurs inflammatoires ;
- Les douleurs neuropathiques due à des lésions nerveuses ;
- Les douleurs mixtes (excès de nociception et neuropathiques) ;
- Les douleurs psychogènes ou dysfonctionnelles.

On parlera ici des douleurs chroniques non cancéreuses de l'adulte. Le traitement médicamenteux sera adapté à chaque type de douleur.

Les douleurs par excès de nociception sont dues à un élément extérieur de nature mécanique, thermique ou chimique (fractures, hématomes, arthrose...). Cette stimulation produit une cascade d'événements, provoquant la libération de substances potentiellement nociceptives ainsi que la mise en jeu de nombreuses cellules immunitaires activées, telles que les macrophages et les cellules lymphocytaires. C'est un processus habituellement bénéfique dont le but est d'éliminer un agent pathogène et/ou de réparer les lésions tissulaires. Il arrive cependant que l'inflammation se maintienne et qu'elle se prolonge dans le temps, aboutissant à un phénomène inflammatoire chronique. De ce fait, ces mécanismes mènent à la sensation de douleur au-delà du retrait de la stimulation nociceptive [46]. Les médecins utiliseront pour ce type de douleur des antalgiques plus ou moins fort en fonction de l'intensité de la douleur ressentie par le patient. Les antalgiques sont classés en trois paliers par l'OMS [47]. Les antalgiques du palier I parfois appelés « analgésiques périphériques » ou « non morphiniques » ont la puissance antalgique la plus faible. On y retrouve le paracétamol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Les AINS inhibent la synthèse de prostaglandines et bloquent ainsi le processus inflammatoire. Les analgésiques du palier II sont dits "centraux" ou "morphiniques faibles" car ils agissent au niveau cérébral. On y retrouve le Tramadol, la codéine et ses dérivés. Ils sont utilisés seuls (par exemple le Tramadol) ou en association avec les analgésiques de palier I (par exemple codéine-paracétamol). Le Tramadol est un agoniste partiel des récepteurs morphiniques (avec plus d'affinité pour le récepteur opioïde μ) et un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, augmentant ainsi la quantité d'amines biogènes dans la fente synaptique. Le contrôle inhibiteur supra-segmentaire est ainsi renforcé. Les analgésiques du palier III sont les morphiniques, ils regroupent des agonistes morphiniques forts et des agonistes-antagonistes [47]. On distingue le niveau 3a quand les agonistes morphiniques forts sont administrés par voie orale et le niveau 3b quand ils sont administrés par voie parentérale. La morphine est un agoniste des récepteurs opioïdes de type μ , elle va bloquer le passage de l'influx du 1^{er} au 2^{ème} neurone, renforcer le faisceau descendant freinateur et agir sur l'intégration de la sensation douloureuse au niveau thalamique [45]. Dans certains cas, les analgésiques peuvent être associés à des médicaments dits "adjuvants" ou "coanalgésiques". Ce sont des médicaments dont l'effet antalgique propre est relativement modeste, mais qui, associés à un autre analgésique peut renforcer ou

compléter l'action de celui-ci, voire limiter la prescription de médicament opioïde. C'est le cas par exemple des myorelaxants, des antispasmodiques, des corticostéroïdes, des hypnotiques, des antiépileptiques ou encore des antidépresseurs. Comme nous le verrons plus loin (cf. 2.4.4), certaines études ont montré le rôle des cannabinoïdes en tant que médicaments coanalgésiques afin de réduire les doses d'opioïdes. Le tableau suivant (tableau 6) synthétise les différentes classes de médicaments antalgiques actuellement disponibles.

Tableau 6 : les 3 paliers des médicaments antalgiques [47]

	ANTALGIQUES PALIER I	ANTALGIQUES PALIER II	ANTALGIQUES PALIER III	TRAITEMENTS ADJUVANTS
VOIE ORALE	<p>Paracétamol Dafalgan® Doliprane® Efferalgan®</p> <p>Anti-Infl. Non Stéroïdiens Diclofénac (Voltarène®) Kétoprofène (Profénid®) Celecoxib (Celebrex®) Ibuprofène (Advil®) Naproxène (Apranax®) Indométacine (Indocid®) Piroxicam (Feldène®) Flurbiprofène (Cebutid®)</p> <p>Aspirine</p> <p>Noramidopyrine (Viscéralgine forte®)</p>	<p>Paracétamol-Codéine Dafalgan codéine® Efferalgan codéiné® Codoliprane® Algisedal®</p> <p>Paracétamol-Dextropropoxyphène Di-Antalvic®</p> <p>Dihydrocodéine Dicodin®</p> <p>Tramadol Topalgic®, Contramal®, Zamudol®</p> <p>Paracétamol-Tramadol Ixprim®, Zaldiar®</p>	<p>Sulfate de Morphine Actiskénan®, Sévrédol® Skénan® LP Moscontin® Kapanol® LP</p> <p>Hydromorphone Sophidone® LP</p> <p>Oxycodone Oxynorm® Oxycontin® LP</p>	<p>Antispasmodiques Spasfon® (Phloroglucinol) Débridat® (Trimébutine) Météospasmyl® (Alvérine)</p> <p>Myorelaxants Coltramy® Myolastan®</p> <p>Corticostéroïdes Prednisone (Cortancyl®) Prednisolone (Solupred®) Méthylprednisolone (Solumedrol®)</p> <p>Hypnotiques. Anti-épileptiques</p> <p>Bisphosphonates, Calcitonine</p> <p>Anti-dépresseurs</p>
VOIE PARENTÉRALE	<p>Paracétamol Perfalgan®</p> <p>Anti-Infl. Non Stéroïdiens Diclofénac (Voltarène®) Kétoprofène (Profénid®)</p>	<p>Tramadol Topalgic®, Contramal®</p> <p>Néfopam Acupan®</p>	<p>Chlorhydrate de Morphine Morphine injectable</p>	<p>Antispasmodiques Spasfon®, Débridat®</p> <p>Myorelaxant Coltramy®</p> <p>Corticostéroïde Solumedrol®</p>
VOIE TRANSDERMIQUE			<p>Fentanyl transdermique Durogésic®</p>	<p>Lidocaïne/Prilocaine Emla®, Emlapatch®</p> <p>Lidocaïne Xylocaïne®</p> <p>Capsaïcine</p>

Dans la douleur neuropathique, c'est une anomalie au niveau du nerf qui génère la sensation douloureuse alors qu'aucun stimulus extérieur n'est présent. L'association Internationale d'Etude de la Douleur (IASP) définit la douleur neuropathique comme « une douleur liée à une lésion ou une maladie affectant le système somato-sensoriel ». Ces douleurs se manifestent par l'allodynie (douleur produite par un stimulus non douloureux), l'hyperalgésie (réponse exagérée à un stimulus douloureux), l'hyperesthésie (augmentation de la perception d'un stimulus) ou encore la dysesthésie (sensation anormale, déplaisante et non douloureuse). Les symptômes les plus fréquents sont les brûlures, les décharges électriques et/ou parfois des paresthésies (fourmillements). On distingue les douleurs neuropathiques

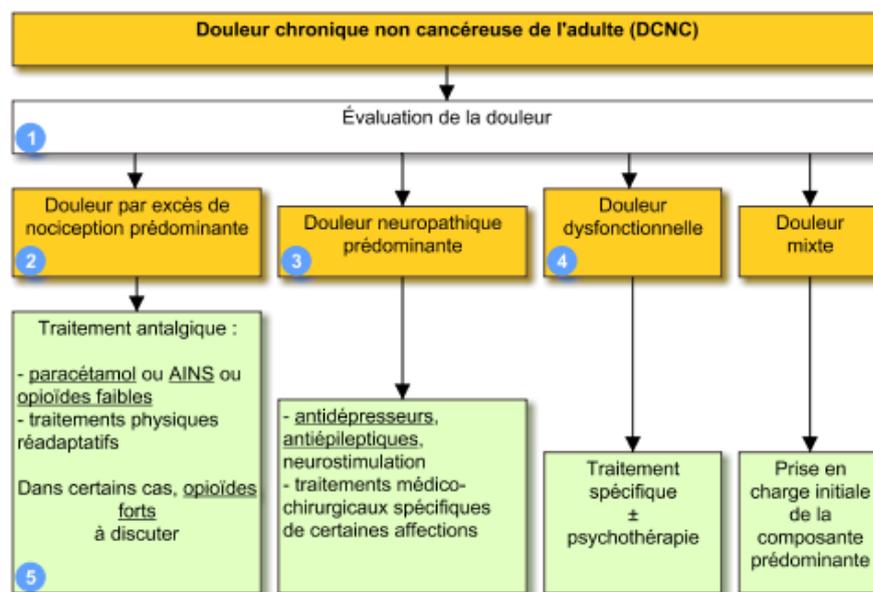
périphériques et centrales. Une douleur neuropathique périphérique peut être provoquée par une lésion ou par une maladie d'un nerf. Les causes importantes sont : les radiculopathies lombaires (« sciatique »), les névralgies post-zostériennes (douleurs persistantes après un épisode de zona), les neuropathies diabétiques, les neuropathies liées au VIH ou encore les douleurs chroniques post-chirurgicales. Une douleur neuropathique centrale peut apparaître après un AVC (accident vasculaire cérébral), après une lésion de la moelle épinière, au cours d'une SEP ou encore à cause d'autres pathologies neurologiques et métaboliques. Sur le plan pharmacologique, les douleurs neuropathiques répondent mal aux antalgiques classiques vu ci-dessus, elles justifient alors d'utiliser en première intention certains antiépileptiques et/ou certains antidépresseurs. [48] Les antiépileptiques sont utilisés pour diminuer l'excitabilité des fibres nerveuses en jouant sur l'activité des canaux ioniques ou sur la libération de neurotransmetteur (GABA et Glutamate). On peut citer essentiellement les antiépileptiques de 2^{ème} génération avec le Neurontin® (Gabapentine) indiqué dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques telles que la neuropathie diabétique ou la névralgie post-zostérienne chez l'adulte ; ou encore le Lyrica® (Prégabaline) qui est indiqué dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et centrales chez l'adulte. On peut aussi citer le Di-Hydan® qui est une phénytoïne et le Tégrétol® (Carbamazépine) utilisés pour soulager les névralgies faciales. Les antidépresseurs les plus efficaces dans les douleurs neuropathiques sont les antidépresseurs tricycliques (imipraminiques). Ce sont les premiers antidépresseurs qui ont été mis sur le marché, très efficaces mais pas très bien tolérés en raison de leurs nombreux effets indésirables. L'Anafranil® (Clomipramine) et la Tofranil® (Imipramine) ont l'AMM dans les douleurs neuropathiques de l'adulte. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) sont une alternative possible aux tricycliques car ils ont moins d'effets indésirables. Le Cymbalta® (Duloxétine) a son AMM dans le traitement de la douleur neuropathique diabétique périphérique. Les antidépresseurs agissent au 2^{ème} niveau de contrôle de la douleur c'est-à-dire sur les voies inhibitrices descendantes. [45]

Les douleurs mixtes (comme les lombo-radiculalgies), associant dans différentes proportions des douleurs par excès de nociception et des douleurs neuropathiques, sont traitées en fonction de la composante dominante. De par son mécanisme d'action particulier, le Tramadol est assez efficace dans les douleurs mixtes.

Les douleurs psychogènes ou dysfonctionnelles sont liées à des troubles psychiques qui provoquent une sensation douloureuse en l'absence de toutes lésions. Elles peuvent être associées à l'anxiété et/ou la dépression et nécessitent l'avis d'un psychiatre. Le traitement est alors spécifique et comporte une psychothérapie.

D'autres traitements antalgiques non médicamenteux sont souvent utilisés seuls ou en association aux traitements conventionnels tels que la thérapie mécanique avec des massages, la kinésithérapie, la thermothérapie avec l'application de froid ou de chaud ou encore l'électrothérapie (TENS). Ces traitements agissent au 1^{er} niveau de contrôle de la douleur, au niveau médullaire. La figure 20 présente les recommandations générales de la prise en charge de la douleur chronique chez l'adulte.

Figure 20 : recommandations de la prise en charge de la douleur chronique non cancéreuse de l'adulte [49]



L'évaluation de la douleur est donc une étape essentielle avant la mise en œuvre d'un traitement antalgique. Cette évaluation se fait par le biais de différents outils (questionnaires et échelles) qui permettent de décrire les symptômes, de mesurer l'intensité et l'impact de la douleur sur la qualité de vie. Pour les adultes, l'échelle la plus utilisée est l'échelle numérique, graduée de 0 (pour une absence de douleur) à 10 (pour la douleur maximale imaginable). Pour les enfants, les médecins utilisent souvent une échelle avec des visages : c'est l'échelle visuelle analogique (EVA). L'IRM fonctionnelle (IRMf) est utilisé en complément pour poser le diagnostic.

Souvent, on remarque que les patients développent une résistance voire une tolérance aux nombreux analgésiques habituels, soulignant l'importance d'identifier de nouveaux agents pharmacologiques. C'est pourquoi nous parlerons dans la partie suivante de la place des cannabinoïdes dans le soulagement des douleurs chroniques, une piste thérapeutique de plus en plus sérieuse.

2.4 Les cannabinoïdes dans le traitement de la douleur chronique

C'est vers la fin du XX^{ème} siècle qu'un regain d'intérêt pour le cannabis en tant qu'outil thérapeutique pour soulager les douleurs est survenu, et de façon plus prononcée encore en ce début de XXI^{ème} siècle [50]. Il est désormais bien établi que le système endocannabinoïde joue un rôle important dans la modulation des états douloureux. Désormais, les cannabinoïdes sont inclus dans des directives internationales associées au traitement de la douleur chronique : ils se positionnent en quatrième ligne dans l'algorithme de traitement Canadien et en deuxième ligne de traitement dans l'algorithme Québécois. [46]

2.4.1 Les récepteurs cannabinoïdes impliqués dans les voies de la douleur

Les récepteurs cannabinoïdes sont omniprésents à tous les niveaux des voies de la douleur, que ce soit au niveau périphérique, spinal ou supra-spinal. C'est grâce à la découverte du système endoCB, à la disponibilité d'agonistes, d'analogues ou encore d'antagonistes aux récepteurs cannabinoïdes ainsi qu'à la génération de souris ayant des gènes pour les récepteurs CB1 et/ou CB2 invalidés, que les recherches ont été facilitées dans ce domaine. Ainsi, il a été démontré qu'au cours de certains troubles physiques, la production moyenne d'endocannabinoïdes et/ou de récepteurs aux cannabinoïdes augmentait afin de compenser le déséquilibre. Ainsi, la concentration en endocannabinoïde comme l'Anandamide augmente dans certaines régions cérébrales de régulation de la douleur. Mais dans certaines situations comme les douleurs chroniques, cette adaptation physiologique ne suffit pas, et l'apport de cannabinoïdes exogènes serait une piste thérapeutique prometteuse. [51]

2.4.1.1 *Les récepteurs CB1*

Comme vu dans la première partie, les récepteurs CB1 sont situés essentiellement dans le système nerveux central et périphérique. On les retrouve le long des voies de modulation de la douleur, tant à l'intérieur qu'à l'extérieur du

cerveau et de la moelle épinière : au niveau du thalamus, de la substance grise périaqueducale, du noyau médio-ventral de la moelle épinière, de la corne dorsale de la moelle épinière ainsi qu'au niveau des ganglions de la racine dorsale [52]. On en retrouve aussi au niveau de l'amygdale et du colliculus supérieur. Les récepteurs CB1 se situent essentiellement au niveau des terminaisons des neurones afférents primaires, mais aussi sur les axones, les corps cellulaires et les dendrites des neurones centraux et périphériques ; à la fois sur les fibres C, A δ et A β . [46]

L'activation des récepteurs CB1 provoque soit l'inhibition de la libération d'acides aminés et de neurotransmetteurs inhibiteurs tel que le GABA, soit l'activation de la libération de neurotransmetteurs excitateurs tels que l'acétylcholine, la noradrénaline, la dopamine, ou encore le glutamate ; stimulant ainsi le système inhibiteur descendant [6]. Lorsqu'ils sont activés, les récepteurs CB1 peuvent aussi inhiber les récepteurs ionotropes de type 5-HT₃, moduler la production de NO (monoxyde d'azote) et mobiliser l'acide arachidonique pour produire plus d'endoCB. La modulation de certains canaux sodiques a également été démontrée. Ces mécanismes ont été proposés pour expliquer une partie des effets antinociceptifs induits par les endocannabinoïdes et les agonistes aux récepteurs CB1. [46]

2.4.1.2 Les récepteurs CB2

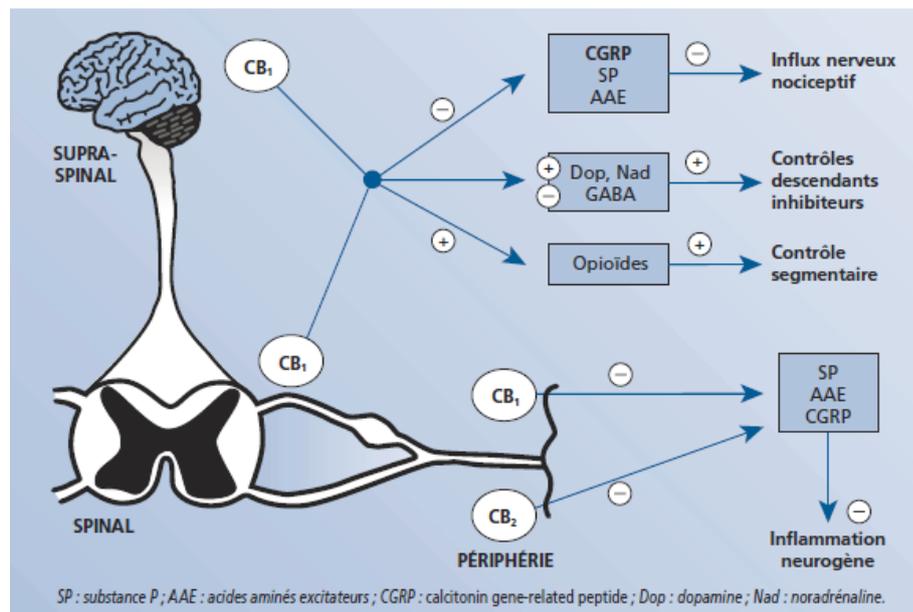
Tandis que l'on connaît la localisation des récepteurs CB1 impliqués dans la modulation de la douleur, celle des récepteurs CB2 est encore obscure. Une chose est sûre : la grande majorité est retrouvée en périphérie au niveau des cellules du système immunitaire, et plus précisément dans la rate (lymphocytes B, macrophages, mastocytes, cellules tueuses NK ou natural killer). Les CB2 sont aussi retrouvés au niveau des terminaisons nerveuses périphériques. Cependant, certaines études tendent à montrer la présence de ces récepteurs dans le système nerveux central, principalement dans les cellules microgliales périvasculaires et les astrocytes où ils modèleraient les réponses immunitaires ; dans les cellules endothéliales cérébro-microvasculaires ainsi que dans les neurones périphériques et centraux du tronc cérébral. Ces données devront être confirmées. [46]

De par leur localisation au niveau du système immunitaire, les récepteurs CB2 sont impliqués dans les effets anti-inflammatoires des cannabinoïdes. Ils diminuent l'activité des cellules présentatrices d'antigènes et régulent de façon négative la production de cytokines tels que l'interféron-gamma (IFN- γ), le facteur de nécrose

tumoral ($TNF\alpha$) et l'interleukine 6 (IL-6) durant les réponses inflammatoires in vivo et in vitro. Les propriétés anti-inflammatoires des cannabinoïdes sur les cellules gliales impliquent l'inhibition de la transcription de chimiokines pro-inflammatoires et de cytokines via le facteur de transcription nucléaire ($NF-\kappa B$). Ainsi, suite à des douleurs inflammatoires ou neuropathiques, l'organisme augmente sa production d'endocannabinoïdes dans la moelle épinière visant à limiter les dommages aux cellules neuronales ; en induisant par exemple l'expression de protéines protectrices dans les neurones et en réduisant la libération de neurotoxines/cytokines par les cellules gliales activées. L'activation des récepteurs CB2 entraîne ainsi des effets neuroprotecteurs et immunomodulateurs. [46]

Le potentiel thérapeutique de la modulation des récepteurs CB2 dans des modèles de douleur inflammatoire représente donc une option très intéressante puisqu'en plus des actions directes sur la libération de neurotransmetteurs (commun avec les CB1) et d'une absence d'effets psychoactifs (liés à l'activation des récepteurs CB1), une diminution de la libération de médiateurs pro-inflammatoires pourrait participer aux effets antinociceptifs.

Figure 21 : activation des récepteurs cannabinoïdes (CB1 ; CB2) et libération de neuromédiateurs impliqués dans le contrôle de la douleur [6]



La figure ci-dessus (figure 21) résume la localisation et le rôle des récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2. Bien que le rôle des récepteurs CB1 dans les processus anti-inflammatoires soit nettement moins important que pour les récepteurs CB2, ils sont aussi impliqués car une minorité se situe en périphérie. Ils peuvent ainsi inhiber

la libération de médiateurs pro-inflammatoires comme la substance P (SP), les acides aminés excitateurs (AAE) ou encore le peptide relié au gène de la calcitonine (PRGC).

2.4.1.3 *Les autres récepteurs*

Il existe d'autres récepteurs qui seraient impliqués dans la modulation de la douleur comme le récepteur ionotrope de la famille des TRP (ex : TRPV1, TRPA1). Ces récepteurs sont des nocicepteurs sensibles aux stimuli mécaniques, thermiques (chaud et froid) et à certaines substances chimiques. L'Anandamide par exemple se fixe sur les récepteurs TRPV1, ainsi que le CBD qui est un agoniste complet mais faible pour ces récepteurs. Chez des souris dont les gènes encodant le récepteur TRPA1 avaient été invalidés, les injections d'un agoniste non sélectif et sélectif des CB2 a provoqué une altération des effets antinociceptifs. C'est bien la preuve que certains cannabinoïdes exercent leurs effets antinociceptifs périphériques via l'activation d'autre récepteurs que les CB1/CB2 et en l'occurrence ici, par la voie du TRPA1. Il y aurait aussi les récepteurs GPR55, exprimés dans les organes périphériques ou encore les récepteurs PPARs qui sont des récepteurs nucléaires favorisant la transcription de protéines inflammatoires. [46]

2.4.2 Analgésies induites par les cannabinoïdes de façon expérimentale dans différents modèles animaux

L'efficacité anti-nociceptive des cannabinoïdes a été catégoriquement démontrée dans plusieurs modèles animaux de douleur inflammatoire et neuropathique. [1]

Pour y parvenir, les chercheurs ont utilisé des analogues synthétiques (agonistes et antagonistes) aux cannabinoïdes [6]. Les agonistes non sélectifs des récepteurs CB1 et CB2 sont en général plus hydrophiles et plus efficaces que le Δ^9 -THC, parmi lesquels on peut citer : le CP 55940, le WIN 55212-2 et la nabilone (LY-109514). Les agonistes sélectifs sont, pour le récepteur CB1 le HU 210, et pour le récepteur CB2 le JWH-015 ainsi que le HU308. Le premier antagoniste synthétique à avoir été créé fut le SR 141716A, il est 1000 fois plus sélectif pour les récepteurs CB1 que pour les CB2 et son affinité pour les CB1 est très importante. Un deuxième antagoniste 100 fois plus sélectif pour les récepteurs CB1 a été décrit : le LY 320135 ; tandis que le SR 144528 est un antagoniste 700 fois plus sélectif des récepteurs CB2.

2.4.2.1 Modèles animaux de la douleur inflammatoire

Plusieurs tests existent pour induire une douleur inflammatoire chez les animaux comme le test à la formaline, à la carraghénine, à l'adjuvant complet de Freund ou encore à la capsaïcine. Nous détaillerons ici le test à la formaline (ou formol) qui est très répandu pour induire une douleur persistante d'origine inflammatoire chez le rat. Ce test est caractérisé par deux phases distinctes : la première phase se traduit par l'activation directe des fibres A et C et la deuxième phase est caractérisée par une réaction inflammatoire dans les tissus périphériques ainsi que par le développement d'une sensibilisation des neurones de la corne dorsale de la moelle épinière [46]. Suite à l'injection intradermique ou intraplantaire de formaline dans la patte des rongeurs, le comportement douloureux de ces derniers est observé toutes les cinq minutes sur une période d'une heure (voir figure 22). A partir du moment où le rongeur ne pose plus sa patte au sol, la douleur est cotée. Une fois la douleur inflammatoire induite chez l'animal, les chercheurs vont injecter différents analogues cannabinoïdes synthétiques afin de pouvoir observer ou non, leur potentiel anti-nociceptif.

Figure 22 : les comportements observés chez l'animal lors du test à la formaline [46]

Comportement		Observations	Cote de douleur
Comportement normal		L'animal met du poids sur la patte qui a reçu l'injection.	0
Comportement de douleur - 1 -		L'animal met peu ou pas de poids sur la patte qui a reçu l'injection.	0
Comportement de douleur - 2 -		L'animal garde la patte qui a reçu l'injection élevée, ne la pose pas.	1
Comportement de douleur - 3 -		L'animal secoue, mordille ou lèche la patte qui a reçu l'injection.	2

L'administration locale dans les tissus inflammatoires d'agonistes endogènes : l'Anandamide, et le PEA (palmitoylethanolamide qui est un lipide apparenté) d'une part, ainsi que de l'agoniste synthétique non sélectif WIN 55,212-2 (CB1/CB2) d'autre part ont induit des effets antinociceptifs. Ces résultats confirment le potentiel

analgésique des ligands endogènes à activer les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 localisés en périphérie. A l'inverse, l'administration locale d'antagonistes sélectifs comme le SR 141716A induit des effets hyperalgésiques dans ce modèle de douleur inflammatoire [44]. L'administration locale de PEA, sélectif des CB2 est particulièrement efficace dans ces modèles de douleurs inflammatoires avec des effets périphériques antihyperalgiques, via une inhibition de la dégranulation des mastocytes[6]. Pour mettre en évidence le rôle périphérique des récepteurs CB2, des chercheurs ont injectés un agoniste sélectif aux récepteurs CB2, le HU-308 ce qui a induit des effets antinociceptifs. Or, dans des modèles de douleur mettant en jeu des mécanismes centraux, cet agoniste cannabinoïde CB2 n'a eu aucun effet antinociceptif. [46]

2.4.2.2 Modèles animaux de la douleur neuropathique

Les modèles animaux de douleur neuropathique ont été développés pour imiter les symptômes associés à une lésion nerveuse. Tel que vu précédemment, ce type de douleur se manifeste par un large éventail de symptômes cliniques. On décrira ici un exemple de modèle animal de douleur neuropathique : la ligature partielle du nerf sciatique de Seltzer causant une neuropathie unilatérale [46]. Dans ce modèle, une allodynie (douleur ressentie à la suite d'une stimulation non nociceptive) et une hyperalgésie (douleur exacerbée suivant une stimulation nociceptive) se développent dans les jours suivants la chirurgie, de même qu'une réduction de l'appui sur la patte opérée. La douleur neuropathique peut être évaluée selon plusieurs modalités dont les mesures de l'allodynie mécanique (en appliquant un stimulus mécanique non douloureux) et de l'hyperalgésie thermique (en appliquant une source de chaleur radiante douloureuse). L'administration périphérique intrathécale de WIN 55,212-2 (agoniste CB1/CB2) a atténué l'hyperalgésie mécanique dans ce modèle. Deux autres études ont également démontré que l'Anandamide produisait des effets antinociceptifs suite à son injection locale. Ces différentes études démontrent que le soulagement de la douleur neuropathique est produit par l'activation des récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 situés en périphérie. A l'inverse, l'antagoniste SR141716A a augmenté la sensibilité aux stimuli mécaniques et thermiques de la patte lésée, rendant les rats hyperalgiques ; alors que la sensibilité de la patte non lésée n'a pas été altérée. [52] Ces données prouvent bien que le système endoCB s'adapte lors de situations pathologiques (augmentation du nombre de récepteurs par exemple). Les cannabinoïdes endogènes ou synthétiques ont donc démontré des propriétés anti-

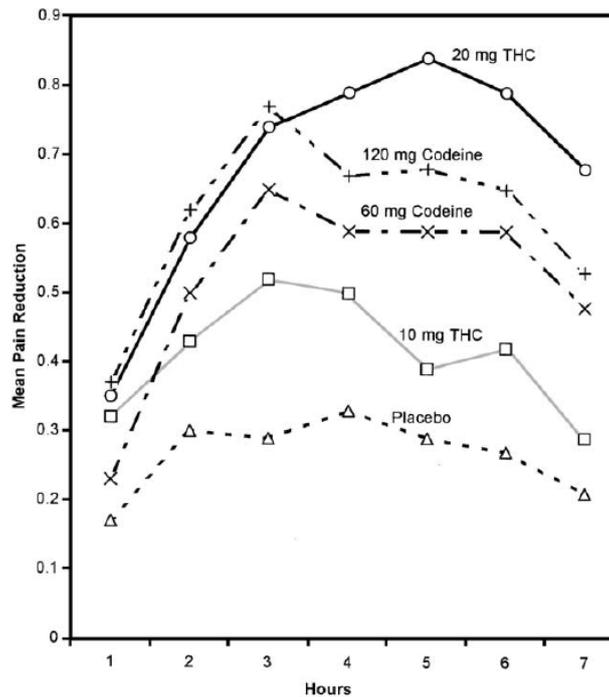
allodyniques et anti-hyperalgésiques très intéressantes dans les modèles de douleur neuropathique.

2.4.3 Études cliniques avec les médicaments sur ordonnances à base de cannabinoïdes

De 1975 à nos jours, quarante-cinq études cliniques ont été réalisées pour évaluer le rôle des cannabinoïdes dans la douleur sur un total de 2095 patients, dont presque la moitié ont été publiées entre 2004 et aujourd'hui [13]. Une importante étude publiée en 2003 portait sur 630 patients, soit presque un tiers de l'ensemble des patients recrutés dans ces études.

Une étude Américaine faite dans les années soixante-dix avait commencé à montrer l'intérêt de l'utilisation du cannabis dans le traitement des douleurs [53]. Cette étude portait sur 36 patients (26 femmes et 10 hommes) atteints de cancer et souffrant de douleurs chroniques d'intensité moyenne. L'étude a été faite en double aveugle versus placebo, les patients recevaient chaque jour une substance différente : un jour le placebo, un autre 10 ou 20mg de THC et un autre 60 ou 120mg de codéïne. Comme le montre la figure 23, l'administration de 10mg de THC a été plus efficace dans la réduction de la douleur par rapport au placebo, ce qui montre bien l'action du THC. Mais il faut augmenter les doses pour que le THC soit plus efficace que la codéïne : 20 mg de THC a réduit plus efficacement la douleur que 120mg de codéïne. Le problème c'est que l'augmentation des doses de THC induit plus d'effets indésirables chez les patients, rendant l'utilisation de THC comme antalgique problématique, malgré son efficacité. Comme nous le verrons dans la prochaine partie, le fait d'utiliser le THC à plus faible dose en association avec d'autres antalgiques serait une solution pour contrer les effets indésirables.

Figure 23 : études comparant l'utilisation du THC, de la codéine et d'un placebo dans la réduction de la douleur chronique [53]



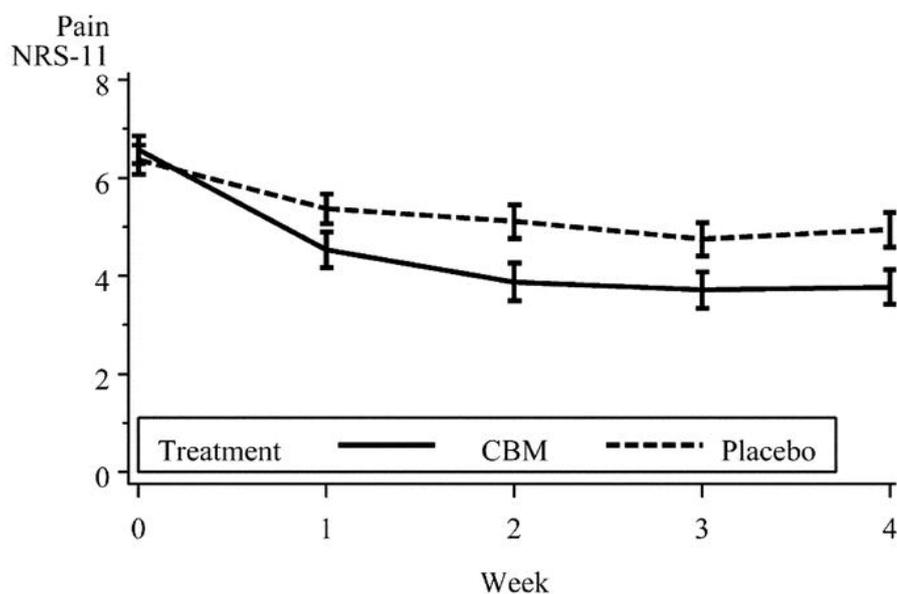
Bien que l'indication première des médicaments à base de cannabinoïde ne soit pas le traitement des douleurs chroniques, plusieurs médecins (au Canada, USA et Union Européenne) les prescrivent en tant que traitement adjuvant dans le cadre d'une analgésie multimodale, afin de contrôler plus efficacement les souffrances de nombreux patients [54]. Nous verrons dans cette partie les résultats de différentes études cliniques pour les 3 médicaments à base de cannabinoïdes (Sativex®, Nabilone, Dronabinol) ainsi que quelques données sur le cannabis fumé (séché).

2.4.3.1 Le Sativex®

Au Canada, le Sativex® ou Nabiximol a été approuvé comme traitement adjuvant pour soulager la douleur neuropathique chez des patients souffrant de SEP ou les douleurs cancéreuses. C'est le seul médicament à base de cannabinoïde qui a l'indication pour le contrôle des douleurs chroniques, au Canada. Outre, le soulagement des douleurs spastiques de la SEP comme vu dans la 1^{ère} partie, le Sativex® est aussi efficace dans le soulagement de douleurs centrales associées à la SEP ; comme le montre les résultats d'une étude de 2005. Cette étude a été réalisée sur 66 patients, en double aveugle versus placebo. Le graphique ci-dessous (figure 24) représente la douleur ressentie par le patient (mesurée avec une échelle d'évaluation de 0 à 11 points) en fonction du temps (l'étude a duré 4 semaines). Au bout de la 4^{ème}

semaine, on constate que la différence au niveau de la douleur ressentie entre le Sativex® et le placebo est statistiquement significative ; les douleurs des patients ont été réduites entre 1 point et 1,2 points sur l'échelle de la douleur. [55]

Figure 24 : effets du Sativex® versus placebo dans la douleur centrale de la SEP [55]



CBM : médicament à base de cannabis

Pendant cette étude, la qualité du sommeil des patients a été mesurée et les chercheurs se sont rendu compte qu'au bout de 4 semaines de traitement sous Sativex®, les patients avaient un meilleur sommeil. Le Sativex® a donc diminué les douleurs centrales de ces patients atteints de SEP et amélioré leur sommeil. Une autre étude, réalisée en 2007 sur une soixantaine de patients atteints de douleurs neuropathiques d'étiologies diverses, a donné les mêmes résultats que l'étude précédente, toujours en utilisant le Sativex® versus un placebo [55]. Le Sativex® a aussi été testé (versus placebo) chez des patients souffrant de douleurs chroniques liées à la polyarthrite rhumatoïde (PR). Les résultats ont montré une réduction des douleurs liés aux mouvements, une réduction des douleurs au repos et une amélioration de la qualité du sommeil. On voit là encore le rôle du CBD qui compose le Sativex® dans la pathologie inflammatoire de la PR. Les effets indésirables les plus fréquents du Sativex® rapportés par les patients ont été des effets indésirables cognitifs comme les étourdissements, la somnolence, les troubles de l'attention, la dissociation, l'euphorie, les nausées mais aussi des effets indésirables plus locaux comme une sécheresse buccale ou des ulcérations buccales liées à l'alcool contenu dans le spray Sativex®. Au final, ces effets indésirables diffèrent de peu avec ceux des autres médicaments utilisés contre la douleur comme la morphine ou les

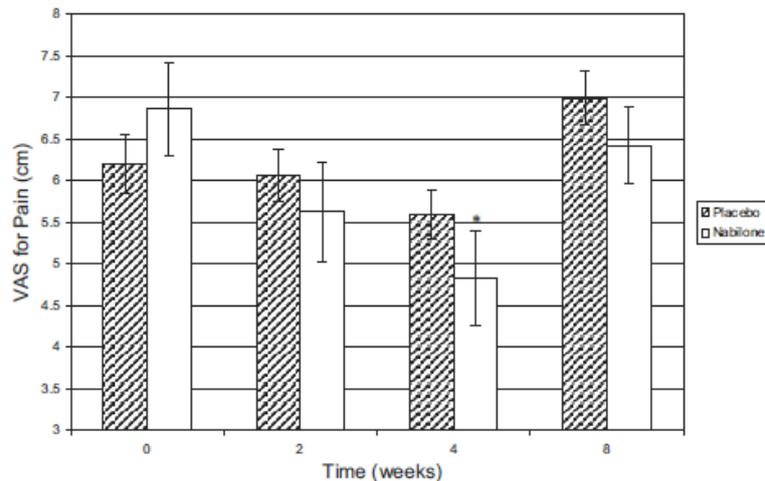
antidépresseurs. Même si le Sativex® est généralement bien toléré, l'interruption du traitement était parfois nécessaire à cause d'effets indésirables trop importants.

Un certain nombre d'autres études ont démontré des réductions importantes de la douleur neuropathique centrale et périphérique d'étiologies diverses avec le Sativex®. [55]

2.4.3.2 *Le Césamet® ou Nabilone*

Le Nabilone est indiqué dans le traitement des nausées et vomissements provoqués par la chimiothérapie anticancéreuse. A côté de certaines études qui ont démontrées une amélioration générale subjective et une réduction de l'intensité de la douleur au moyen du Nabilone chez des patients souffrant de douleur chronique [1], c'est le seul cannabinoïde à avoir été évalué dans la fibromyalgie (FM). La fibromyalgie est un syndrome rhumatismal caractérisé par un état douloureux, musculaire, diffus, évoluant de façon chronique et associé à une fatigue ainsi qu'à des troubles du sommeil. La FM est donc un syndrome douloureux chronique qui peut évoluer par intermittence avec des périodes de crises sur un fond douloureux permanent. Les causes exactes de cette maladie ne sont pas connues, mais elle apparaîtrait en général sur un terrain anxio-dépressif. Les malades sont à 90% des femmes, et toucherait plus de deux millions de personnes en France et 14 millions en Europe. Ce n'est qu'en 2006 que l'OMS, l'Académie de médecine et la Haute Autorité de Santé ont reconnu la fibromyalgie comme une pathologie à part entière [56]. Un essai randomisé du Nabilone mené à double insu et contrôlé avec placebo pour le traitement de la FM a relevé des améliorations statistiquement importantes aussi bien dans une mesure subjective de soulagement de la douleur et de l'anxiété, que dans les scores du questionnaire d'impact de la fibromyalgie (FIP) après 4 semaines de traitement [1]. L'étude a été faite sur 40 patients atteints de FM par le Dr Skrabek au Canada. Pendant 4 semaines, le Nabilone (1mg) a été donnée à la moitié des patients pendant que l'autre moitié prenait un placebo. Les patients ont été invités à continuer leur traitement habituel contre la FM tels que les AINS, les opioïdes, les antidépresseurs et les myorelaxants ; mais ils ne devaient pas en commencer des nouveaux [1]. Les résultats sur la réduction des douleurs sont présentés dans la figure ci-dessous (figure 25).

Figure 25 : score de la douleur en fonction du temps, Nabilone VS placebo [57]

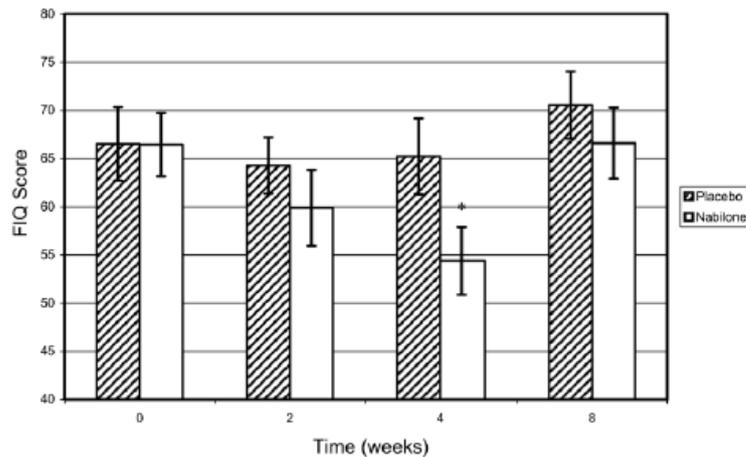


Après deux semaines de traitement à base de Nabilone, le score mesuré chez les patients avait baissé de 1 point sur l'échelle visuelle analogique (EVA) ou Visual Analogue Scale (VAS), alors qu'avec le placebo le score avait très peu diminué (-0,3). Si l'on regarde les résultats après 4 semaines de traitement sous Nabilone, le VAS des patients avait encore diminué de 1 point ; portant à une réduction de la douleur de 2 points sous Nabilone. Les patients sous placebo après 4 semaines de traitement ont eu une réduction de leur douleur de -0,8 ; la différence entre les deux traitements est donc statistiquement significative : le Nabilone est actif dans la réduction des douleurs chroniques chez des patients fibromyalgiques. Les traitements ont été arrêtés après la 4^{ème} semaine et les chercheurs ont mesuré la douleur chez les patients un mois après, une fois les drogues éliminées de l'organisme. Les douleurs sont réapparues mais elles étaient moins importantes pour les patients qui avaient reçu initialement le Nabilone (rappelons qu'avant le début du traitement c'était l'inverse).

Durant cette étude, les investigateurs ont aussi évalué la qualité de vie des patients sous Nabilone via un questionnaire : le FIQ. Le FIQ est un Questionnaire de mesure de l'Impact de la Fibromyalgie (cf. annexe n°2). Ce questionnaire permet d'évaluer l'état d'un fibromyalgique et son évolution. Par différentes échelles analogiques, ce test évalue la sévérité de la douleur et son retentissement sur le travail, la fatigue, la raideur, l'anxiété et la dépression ; la prise en compte des troubles du sommeil, des manifestations ostéo-articulaires et digestives, ainsi qu'une appréciation globale complète ce questionnaire. Le FIQ va de 0 (aucun impact que la qualité de vie) à 100 (impact maximum). Au bout de 4 semaines de traitement, le

FIQ a diminué d'environ 10 points (66 à 54) chez les patients fibromyalgiques traités par Nabilone : leur qualité de vie s'est donc améliorée comme le montre le diagramme ci-dessous (figure 26). [55]

Figure 26 : le FIQ évalué Nabilone VS placebo [57]



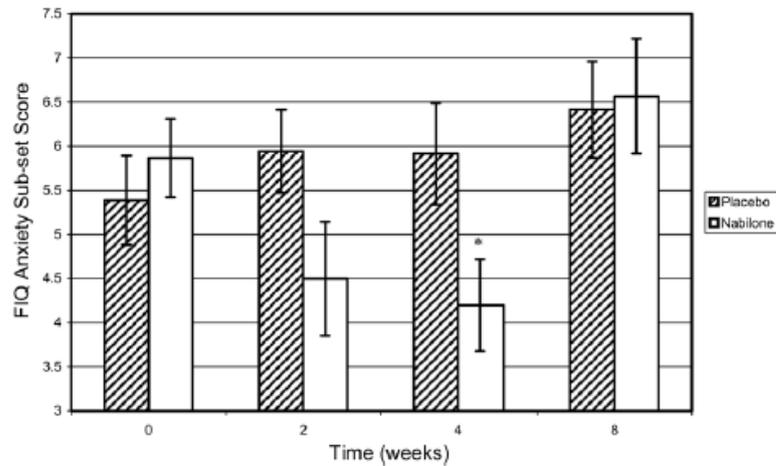
Au niveau du FIQ, le Dr Skrabek a évalué plus en détails l'anxiété des patients fibromyalgiques et a comparé les résultats dans les 2 groupes d'études (Nabilone versus placebo). Comme le montre l'image ci-dessous (figure 27), l'anxiété est chiffrée de 0 (pas du tout anxieux) à 10 (extrêmement tendu).

Figure 27 : 9ème question du FIQ sur l'anxiété [58]

9- Vous êtes-vous senti(e) tendu(e) ou inquiet(e) ?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Pas du tout tendu(e)					extrêmement tendu(e)					

Après 4 semaines de traitement sous Nabilone, l'anxiété des patients a diminué de 1.4 points : elle est passée de 5.7 avant le début du traitement à 4.3 après 4 semaines. A l'inverse, les patients qui prenaient le placebo ont vu leur anxiété augmentée. Une fois le traitement arrêté, l'anxiété a réaugmenté (+2 points pour les patients qui étaient sous Nabilone). Ces résultats sont présentés dans la figure ci-dessous (figure 28).

Figure 28 : l'anxiété mesurée via le FIQ Nabilone VS placebo [49]



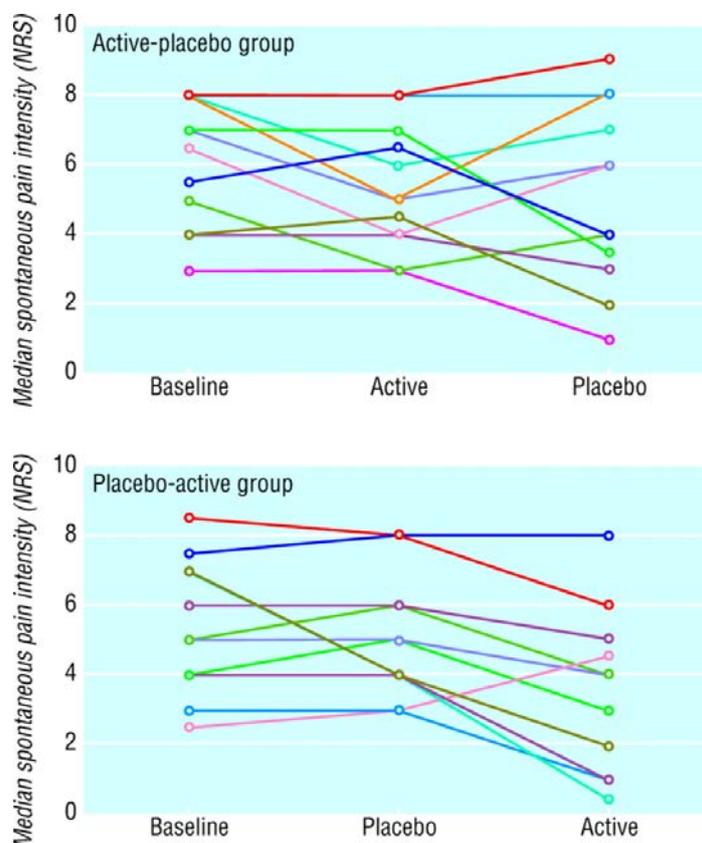
Le Nabilone fut globalement bien toléré par les patients : trois-quarts des patients sous Nabilone n'ont pas eu (ou très peu) d'effets indésirables et ont ainsi pu finir l'étude jusqu'à la fin. Le quart restant des patients ont, quant à eux présentés quelques effets indésirables de type somnolences, bouche sèche ou encore étourdissements. En résumé, le Nabilone a prouvé son efficacité dans la réduction des douleurs chroniques chez des patients fibromyalgiques mais n'a pas eu de bienfait durable chez les sujets à l'arrêt du traitement.

2.4.3.3 *Le Marinol® ou Dronabinol*

Alors que le Dronabinol est indiqué dans le traitement des nausées et vomissements provoqués par la chimiothérapie anticancéreuse et dans l'anorexie liée au VIH/SIDA ; il a fait preuve de son efficacité dans le soulagement des douleurs chroniques notamment en tant qu'adjuvant dans les douleurs chroniques non cancéreuses ainsi que dans les douleurs neuropathiques secondaires à la SEP [55]. Un essai réalisé au Danemark en 2004 auprès de patients souffrant de douleur neuropathique centrale consécutive à la SEP, a rapporté une baisse de la douleur centrale avec des doses quotidiennes maximales de 10mg de Dronabinol [1]. Cette petite étude clinique randomisée réunissait 24 malades, âgés de 23 à 55 ans et a été réalisé par permutation, en double insu et contrôlée avec placebo. Les médicaments contre la douleur autre que le paracétamol n'étaient pas autorisés lors de l'essai. L'étude a duré 3 semaines et il y a eu deux séries d'études permutes : la première série où la première semaine était la semaine de référence (« baseline »), la deuxième semaine était celle du traitement par le Dronabinol puis la dernière avec le placebo ; c'est « l'active-placebo group ». La deuxième série « placebo-active group » avec

toujours la première semaine de référence mais ensuite le placebo fut testé en premier pour finir avec le Dronabinol. Les résultats sont présentés sur le graphique ci-dessous (figure 29) où chaque ligne représente un patient. [59]

Figure 29 : efficacité du dronabinol versus placebo dans la douleur centrale de la SEP [59]



Plus de la moitié des patients (54%) ont eu une réduction de leur douleur de plus de 33% pendant le traitement sous Dronabinol, contre 21% des patients ayant reçu le placebo. Le degré de réduction de la douleur dans cette étude a été comparable à celle enregistrée avec d'autres médicaments couramment utilisés dans le traitement des douleurs neuropathiques. Le Dronabinol a donc un effet analgésique modeste mais cliniquement pertinent sur la douleur neuropathique [59]. Les effets indésirables auto-déclarés ont été courants, surtout lors de la première semaine du traitement par Dronabinol et étaient similaires aux autres cannabinoïdes (somnolences, étourdissements, vertiges, bouche sèche, céphalées...).

2.4.3.4 Le Cannabis séché (fumé)

Comme nous le verrons dans la 3ème partie, le Canada et certains pays des États-Unis autorisent l'utilisation du cannabis séché (fumé) à des fins thérapeutiques. Ainsi, un million de Canadiens (soit 4% de la population adulte) déclarent avoir eu

recours au cannabis séché en automédication. Aux États-Unis, des enquêtes similaires menées auprès de plusieurs milliers d'utilisateurs de cannabis, ont démontré que le traitement des douleurs chroniques comptait parmi les principales causes d'usage médical du cannabis. [4]

De nombreux patients témoignent que le cannabis leur est bénéfique pour atténuer leurs douleurs neuropathiques liées au SIDA, à la SEP ou encore suite à un traumatisme. Une étude clinique sur le cannabis séché a été réalisée en 2010 chez des patients souffrant de douleurs neuropathiques consécutives à un traumatisme ou à une chirurgie [60]. Les 23 participants ont été recrutés par le Centre universitaire de santé McGill, au Canada. Cette étude clinique randomisée, a été réalisée par permutation en 4 périodes sur 14 jours à double insu et contrôlée avec placebo du cannabis fumé. Les 4 périodes correspondent aux 4 concentrations de cannabis utilisées soit : 0%, 2,5%, 6% et 9,4%. Les résultats sont présentés sur le tableau ci-dessous (tableau 7).

Tableau 7 : résultats de l'intensité des douleurs en fonction des différentes concentrations de THC contenu dans le cannabis fumé [60]

Outcome	Potency of THC, %; outcome measure, mean (SD)*			
	0	2.5	6.0	9.4
Pain intensity				
Average daily pain	6.1 (1.6)	5.9 (1.9)	6.0 (1.8)	5.4 (1.7)†
Highest daily pain	7.1 (1.4)	7.0 (1.6)	7.0 (1.5)	6.5 (1.6)
Lowest daily pain	5.1 (2.1)	5.0 (2.4)	4.8 (2.4)	4.4 (2.2)

L'inhalation de 25mg de cannabis séché contenant 9,4% de Δ 9-THC trois fois par jour pendant cinq jours a été associée à une baisse modeste mais statistiquement significative de l'intensité de la douleur moyenne quotidienne. De plus, il y a aussi eu des améliorations statistiquement significatives dans les mesures de la qualité du sommeil et de l'anxiété avec le cannabis [1]. La majorité des participants à l'étude avait déjà été exposée au cannabis et la plupart d'entre eux prenaient en même temps d'autres analgésiques. Les effets analgésiques observés ici sont attribués au THC mais aussi à ses autres composants cannabinoïdes ou non-cannabinoïdes. En 2008, des scientifiques de l'Université de Milan ont rapporté que l'administration d'un cannabinoïde unique comme le THC ou le CBD procurait un soulagement limité comparé à l'administration d'extraits végétaux contenant des cannabinoïdes multiples, ainsi que d'autres composés comme les terpènes ou les flavonoïdes. Les effets indésirables associés au cannabis fumé comprenaient une grande partie d'effets

indésirables locaux comme un assèchement des yeux, des sensations de brûlure dans les voies respiratoires, une toux ainsi que des effets indésirables connus liés au cannabinoïdes tels que les étourdissements, les céphalées ou encore les engourdissements.

Plusieurs tests cliniques récents conçus par la FDA rapportent que l'inhalation de cannabis peut soulager significativement la douleur neuropathique. Ceux-ci incluent deux essais cliniques randomisés, contrôlés par placebo, démontrant qu'inhaler du cannabis réduisait de plus de 30 % la neuropathie des patients ayant le VIH comparé au groupe ayant reçu le placebo. [36]

Les données d'un sondage indiquent que l'usage de cannabis fumé est courant parmi les patients souffrant de douleur chronique et que la majorité des patients qui l'utilisent pour cette indication témoignent de son efficacité, comme le montre le témoignage d'un Français, Frédéric Coutant atteints de la névralgie d'Arnold. [25]

« Je souffre de la névralgie d'Arnold depuis des années. Pour ceux qui ne connaissent pas, il s'agit d'une douleur très intense qui part des cervicales, passe par le côté et le sommet du crâne et finit au niveau de la tempe. Elle est permanente et continue, commence dès le matin, dure toute la journée et le soir elle est encore plus forte à cause de la fatigue de la journée. La pris d'alcool attise la douleur. Parfois cette névralgie d'Arnold m'oblige à rester au lit pendant des heures car je ne peux rien faire d'autre tellement la douleur m'handicape. Elle me pourrit tellement la vie que je passe par des phases où je touche le fond et, dans ces moments-là, je ne me demande plus si je vais me suicider mais comment je vais m'y prendre : balle dans la tête ou pendaison, peu importe enfin de compte, à condition de le faire avec panache...et quand mon envie de ne plus souffrir est plus forte que mon envie de vivre, j'essaie de me raccrocher à ce que j'ai de plus précieux, l'amour de mes proches.

J'ai 39 ans et je ne suis pas un fumeur de cannabis, mais il y a peu de temps j'ai voulu essayer pour la première fois, pour voir l'effet que cette plante aurait sur ma douleur. Car on en parle beaucoup en ce moment dans les médias (articles, reportages). De nombreux pays ont déjà autorisé l'usage du cannabis médical et je me posais la question : *est-il normal de considérer cette plante comme dangereuse pour la santé si elle peut soigner des gens qui souffrent ?* Alors je suis allé en Espagne. Là-bas les gens ont le droit de cultiver de la marijuana chez eux mais pas le

droit d'en faire commerce. Donc inutile de dire qu'il est facile d'en trouver, même gratuitement car les Espagnols sont des gens éminemment sympathiques. J'en ai consommé 0,5g chaque soir pendant une semaine. La douleur avait totalement disparu dès le premier jour. Et j'ai vécu la plus belle semaine de toute ma vie parce qu'il n'y avait plus du tout de douleur. J'avais oublié ce que c'était que de vivre sans souffrir en permanence. Je souligne aussi le fait que cette douleur est insomniente, et que je suis un traitement à base de Tercian® et de Zopiclone, que je suis obligé de prendre tous les jours pour simplement m'endormir. Je prends aussi un antidouleur assez puissant, mais qui ne me soulage que très peu. Pendant cette semaine en Espagne je n'ai pas touché un seul médicament. Donc, non seulement cette plante a un effet bénéfique et radical sur la névralgie d'Arnold, mais elle est aussi très efficace pour l'insomnie.

Donc, si l'objectif est de ne plus souffrir au quotidien, je peux affirmer de manière empirique que seule cette plante est radicalement efficace sur la névralgie d'Arnold. Il faut autoriser l'usage du cannabis thérapeutique. Trop de personnes souffrent alors qu'une simple plante résout tellement de problèmes de santé. Il faudrait que ceux qui font les lois souffrent eux aussi, ils comprendraient l'absurdité dans laquelle se trouve la France. Pouvoir cultiver du cannabis à son domicile une quantité raisonnée et raisonnable serait très logique dans la mesure où cela permettrait de réduire le déficit de la Sécurité Sociale. Les malades pourraient enfin ne plus souffrir avec un médicament qu'ils auraient le bonheur de produire eux-mêmes, n'en déplaise aux grands groupes pharmaceutiques. L'espèce cannabinacée qui serait la plus en adéquation avec mon problème de santé serait une variété thérapeutique qui possède un très haut taux de CBD. Ce principe actif ne provoque pas les mêmes effets pervers que le THC. C'est une absurdité de pénaliser le cannabis dans son ensemble en tant qu'espèce végétale car cela implique que les variétés thérapeutiques restent légalement inaccessibles en France ».

Quelques études cliniques isolées existent pour le cannabis séché, mais le problème c'est que chaque pays utilise son propre cannabis, il n'y a pas encore de grosses études cliniques standardisées avec le même cannabis. Une des difficultés avec le cannabis séché sera de privilégier des extraits complets de la plante ou un de ses nombreux principes actifs (principalement le Δ 9-THC ou un agoniste CB2 dénué d'effets psychotropes).

Les trois médicaments à base de cannabinoïdes (Sativex®, Nabilone, Dronabinol) ainsi que le cannabis séché (fumé) sont donc relativement efficaces dans le soulagement des douleurs chroniques (et non aiguës où l'efficacité des cannabinoïdes n'a pas été montrée), tels que :

- Les douleurs neuropathiques liés au SIDA, à la SEP, consécutives à un traumatisme ou encore dans la fibromyalgie ;
- Les douleurs musculo-squelettiques (polyarthrite rhumatoïde) ;
- Ou toutes autres sortes de douleurs chroniques.

L'action des différents médicaments à base de cannabinoïdes dans la douleur chronique est résumée dans le tableau 8. Cependant, les études cliniques décrites ci-dessus ainsi que la plupart des autres études existantes (d'autres études cliniques utilisant des cannabinoïdes dans le traitement de la douleur chronique sont présentes en annexes, n°1) sont de courtes durées et utilisent des échantillons de petites tailles. Il faudra par la suite des données issues d'essais cliniques à plus grande échelle et de plus longue durée afin de bien asseoir l'efficacité et l'innocuité du cannabis thérapeutique dans le traitement des douleurs chroniques. [1]

Tableau 8 : résumé d'études contrôlées randomisées sur les cannabinoïdes dans la douleur chronique (jusqu'à juillet 2008)[55]

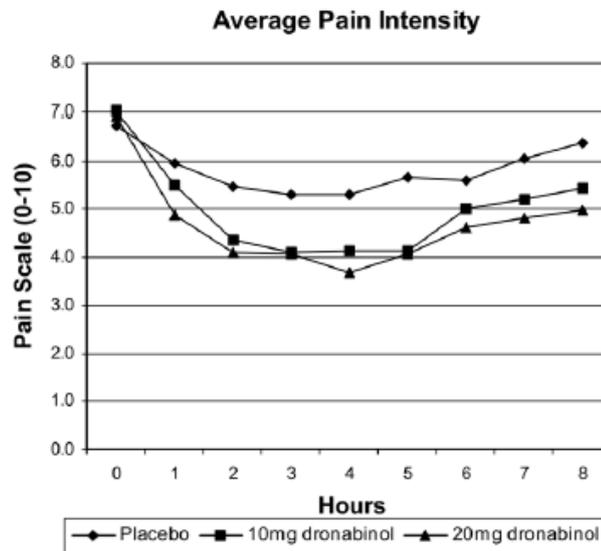
Pathologies/ Drogues	SEP	PR	FM	Douleurs Chroniques non cancéreuse	VIH	Douleurs liées au Cancer
Sativex® (THC/CBD)						
Nabilone						
Dronabinol						
Cannabis séché (fumé)						

2.4.4 L'association synergique du cannabis et des opioïdes

Les récepteurs opioïdes et cannabinoïdes ont plusieurs points communs : une distribution similaire le long des voies du contrôle de la douleur, ainsi que des mécanismes d'action relayés par des récepteurs couplés aux protéines G.

Des études précliniques sur des rats ont montré que l'administration simultanée d'opioïdes et de cannabinoïdes conduisait à des interactions produisant des effets analgésiques additifs, voire même synergiques [52]. Cette synergie semble être médiée par les récepteurs car elle peut être bloquée par des antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes ainsi que ceux des opioïdes. C'est ce qu'a montré une étude clinique réalisée en 2008 à l'université d'Harvard (à Boston) chez 30 patients souffrant de douleurs chroniques non liées au cancer. Cette étude a mis en évidence une baisse significative de l'intensité de la douleur suite à la co-administration de Dronabinol/opioïdes. Cet essai randomisé de phase I fut mené à double insu, contrôlé avec placebo. Les 30 patients prenaient des opioïdes d'action courte ou prolongée, et ont reçu à la fois des doses uniques de 10mg et de 20mg de dronabinol [61]. Comme représenté sur le graphique ci-dessous (figure 30), l'intensité de la douleur (échelle de 0 à 10) est nettement diminuée en comparaison avec le placebo, deux heures après l'administration du Dronabinol. Que ce soit avec 10mg ou 20mg de dronabinol, les résultats des scores de la douleur sont globalement les mêmes. La différence s'est faite au niveau des effets indésirables : l'administration de 20mg de dronabinol a induit plus d'effets indésirables aux patients qu'avec 10mg. La même étude mais cette fois-ci en phase II, reposait sur l'augmentation progressive du dosage de Dronabinol, allant de 5mg pour finir à 20mg. Les auteurs ont rapporté que comparativement à l'essai à dose unique de phase I, la fréquence des effets secondaires auto-déclarés de l'étude ouverte de phase II a diminué suite à l'augmentation progressive des doses de Dronabinol. [1]

Figure 30 : : efficacité du dronabinol comme traitement adjuvant aux opioïdes dans la douleur chronique [61]

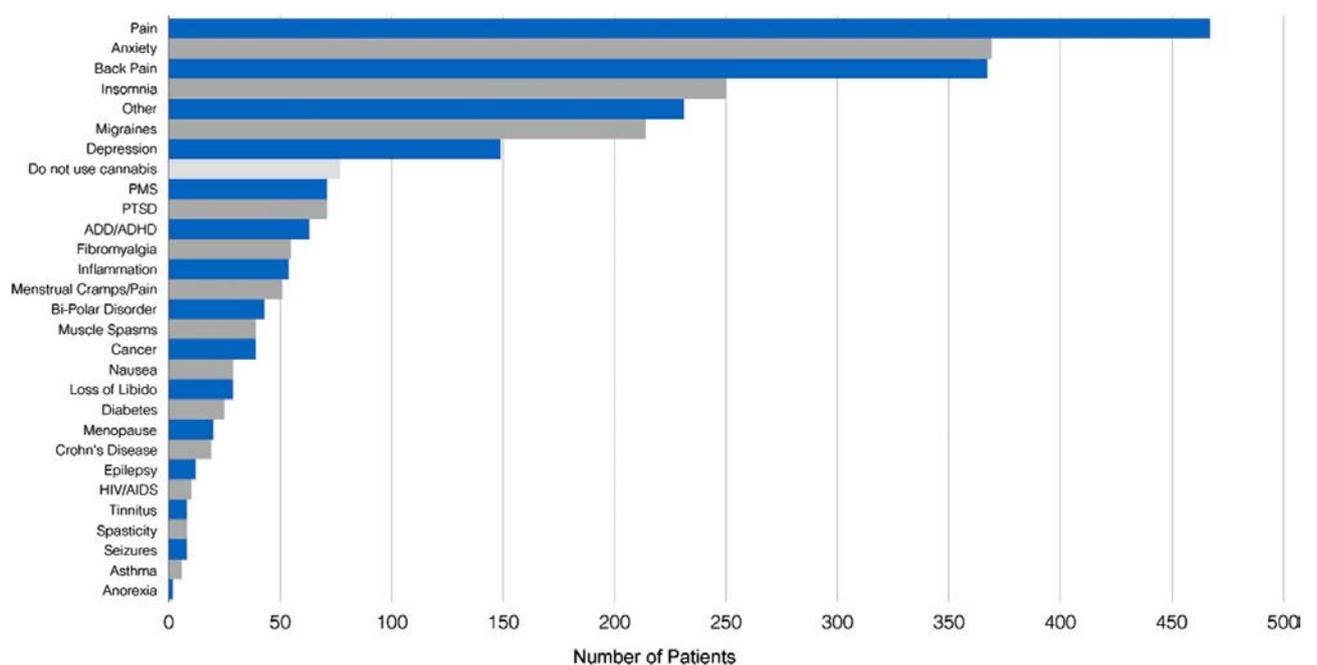


L'association de THC aux traitements opioïdes pourrait donc agir en synergie sur la réduction de l'intensité de la douleur, et permettre ainsi de réduire les doses d'opioïdes. Cette réduction des doses d'opioïdes permettra ainsi de limiter leurs effets indésirables, parfois nombreux et très gênants, qui aboutissent même dans certains cas à un arrêt du traitement. On peut ainsi citer les nausées, les vomissements, les crampes abdominales, la constipation et la sédation. A forte dose, les opioïdes peuvent aussi entraîner une dépression respiratoire pouvant mener au décès, à une tolérance obligeant les prescripteurs à augmenter les doses et amener dans certains cas à une dépendance. En France, les effets secondaires des médicaments sont responsables d'au moins 18 000 décès chaque année, c'est plus que les suicides et les accidents de la route réunis. D'un point de vue quantitatif et historiquement, les opiacés sont les substances les plus impliquées dans les décès par surdosage [62]. Les surdoses de médicaments sur ordonnance sont la principale cause de décès accidentel aux États-Unis : en 2014 les opioïdes ont tués 28 000 personnes. En effet, à forte dose, ces substances provoquent une dépression respiratoire qui peut rapidement conduire au décès. On y voit donc là, l'intérêt des cannabinoïdes dans leur association avec les médicaments opioïdes. Selon les conclusions d'une étude de 2015 du National Bureau of Economic Research, « Les États qui permettent l'accès au cannabis médical voient une diminution à la fois de l'addiction aux opiacés et des décès par overdose, comparés aux États qui ne permettent pas cet accès ». Par conséquent, certains experts en matière de douleur conseillent maintenant aux médecins de

prescrire une thérapie cannabique en supplément ou à la place des prescriptions de médicaments contre la douleur. Toutefois, inexplicablement, dans certaines juridictions les législateurs ont refusé d'inclure l'analgésie dans la liste des conditions qualifiantes pour le cannabis médical. [36]

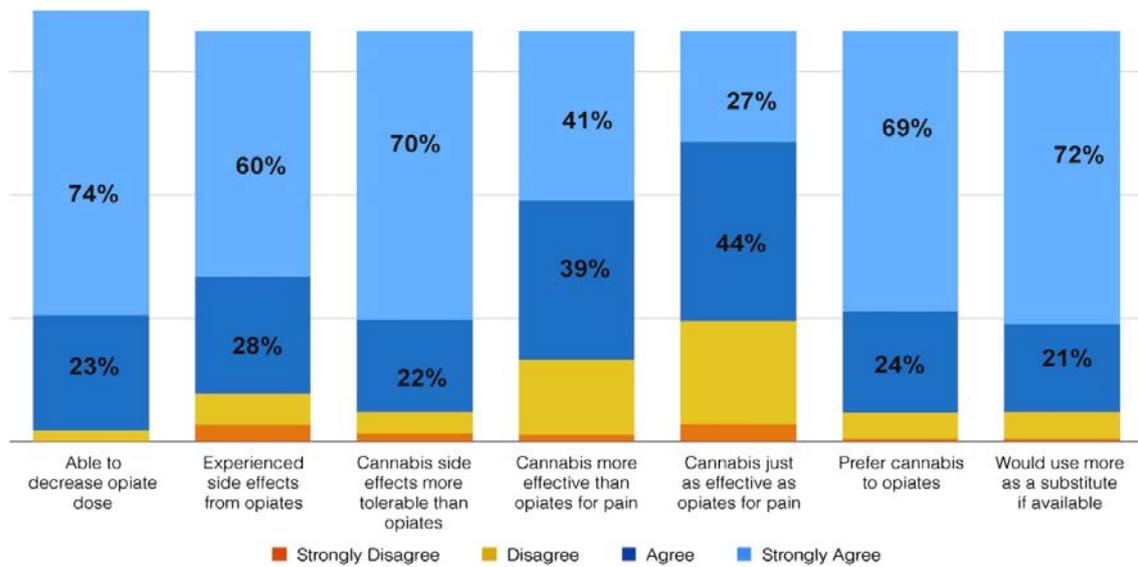
Une enquête récente (Juin 2017) a été faite par des chercheurs de Californie auprès de 2897 personnes consommant du cannabis. Cette étude a révélé que plus de la moitié des patients utilisaient le cannabis pour soigner des douleurs (n°1), l'anxiété (n°2) et des douleurs de dos (n°3) [63]. Les diverses raisons de l'utilisation du cannabis chez ces patient sont présentées sur le graphique ci-dessous (figure 31).

Figure 31 : les raisons de l'utilisation du cannabis (n=2897) [63]



Parmi les 2897 personnes de l'étude consommant du cannabis, environ 30% (soit 828 patients) prenaient des opioïdes pour traiter leurs douleurs. A ces 828 personnes, les chercheurs leur ont posé une série de questions pour connaître leurs avis sur l'association cannabis/opioïdes, les résultats sont présentés sur le graphique ci-dessous (figure 32).

Figure 32 : sondage auprès de patients sur l'association opioïdes/cannabinoïdes (n=828) [63]



Ainsi, 97% ont pu diminuer leur dose d'opioïdes ; 88% avaient déjà eu des effets indésirables liés aux opioïdes de type constipations ou nausées ; 92% ont trouvé que les effets indésirables du cannabis sont plus tolérables que ceux des opioïdes ; 80% ont estimé que le cannabis était plus efficace que les opioïdes pour traiter leurs douleurs et 71% ont trouvé que le cannabis était aussi efficace pour traiter leurs douleurs que les opioïdes. 93% ont préféré le cannabis aux opioïdes et 93% utiliseraient le cannabis à la place des opioïdes, si c'était autorisé.

Le médecin Allemand, Grotenhermen rapporte dans son ouvrage de 2009 « Cannabis en médecine » le cas d'un homme âgé de 62 ans chez qui l'interaction d'opiacés et de THC a été très bénéfique. Le THC a permis de réduire les effets secondaires des opiacés. Le patient souffrait d'une neuropathie du nerf honteux interne (probablement suite à une intervention chirurgicale sur une tumeur du gros intestin) provoquant des douleurs insupportables au niveau des intestins ainsi que des sensations désagréables dans les cuisses. Suite à l'opération, le patient était suivi dans un centre antidouleur avec des traitements à base d'opiacés (morphine et Durogesic®) et divers autres médicaments antalgiques. Les opiacés lui déclenchaient de fortes nausées et il a fallu diminuer leur dosage ce qui, par conséquent, a augmenté l'intensité de ses douleurs. Pour cette raison, le recours au Dronabinol a été très utile. En fin de traitement, le dosage correspondait à 30 mg de Dronabinol en deux prises quotidiennes. Après la disparition des nausées, l'administration de Durogesic® a pu être augmentée de nouveau. Quand le patient a quitté le centre, il ne souffrait plus que de douleurs légères et supportables. [4]

De plus au Canada, le Sativex® peut être utilisé (sous certaines conditions) en association à un traitement opioïde chez des patients adultes atteints de douleurs modérées ou graves, liées à un cancer avancé.

2.4.5 Perspectives thérapeutiques

Le plus grand challenge dans l'utilisation des cannabinoïdes en tant qu'analgésiques serait d'arriver à diminuer les effets indésirables centraux (sommolences, vertiges, nausées, vomissements...) sans atténuer les effets thérapeutiques. [52]

Comme la plupart des effets indésirables centraux des cannabinoïdes sont liés à leurs actions sur les récepteurs CB1 situés dans le cerveau, une des stratégies serait de cibler les récepteurs CB1 périphériques au niveau de la moelle épinière ; en injectant des agonistes aux CB1 par voie intrathécale. Cette stratégie est déjà utilisée avec le Lioresal® (Baclofène) qui est un décontractant musculaire pour réduire l'incidence des effets indésirables dans la SEP. Une autre possibilité serait de cibler d'autres récepteurs tels que les CB2 récepteurs, ceux de la famille des vanilloïdes (comme le TRPV1) ou encore de créer des composés actifs sur les enzymes qui catalysent la production de prostaglandines ou d'autres agents pro-inflammatoires. Enfin, le fait d'agir directement sur le métabolisme du système endoCB, en jouant sur les taux d'endocannabinoïdes ou les taux de récepteurs, est une stratégie prometteuse et en cours de recherche. Plusieurs études ont montré le rôle potentiel analgésique d'un inhibiteur d'une enzyme : la FAAH, enzyme de dégradation de l'Anandamide (qui est également utilisé dans certaines études contre la dépression). Cet inhibiteur augmente ainsi les taux endogènes d'Anandamide. Une autre façon d'agir sur le métabolisme du système endoCB serait d'augmenter localement le niveau de récepteurs cannabinoïdes, afin d'augmenter le taux de fixation des ligands endogènes.

L'intérêt des cannabinoïdes dans le traitement de la douleur est important pour trois raisons :

- Ils ont démontré une action antalgique potentielle pour des douleurs réfractaires à d'autres analgésiques ;

- Leurs mécanismes d'action est nouveau et justifierait l'introduction d'une nouvelle classe thérapeutique, sachant qu'il n'y a pas eu de nouveau traitement antalgique depuis une cinquantaine d'années ;
- L'effet co-analgésique avec les opioïdes permettrait de diminuer les doses de ces derniers et d'obtenir moins d'effets secondaires.

Malgré les progrès récents dans la pharmacologie du système cannabinoïde (clonage des récepteurs, mise en évidence de ligands endogènes et développement d'antagonistes spécifiques) ainsi que les résultats encourageant de diverses études précliniques et cliniques ; la recherche sur les propriétés du cannabis dans le traitement de la douleur chronique chez l'homme en est encore qu'à ses débuts. Il faudra à l'avenir réussir à adapter la voie d'administration (voir orale ou voie inhalée) et la formulation galénique, la composition ainsi que la concentration des traitements à base de cannabinoïdes afin de limiter les effets indésirables et d'augmenter les effets thérapeutiques. Malgré son statut illégal dans la plupart des pays du monde, le cannabis est utilisé par certains patients pour soulager leurs douleurs.

L'absence de médicaments à base de cannabinoïdes dans certains pays comme la France soulève de nombreux problèmes qui seront développés dans une 3^{ème} et dernière partie.

Chapitre 3

3 États des lieux réglementaires

Dans cette partie, un tour d'horizon réglementaire du cannabis et du cannabis thérapeutique sera fait dans différents pays du monde.

3.1 États des lieux en France

En France, l'usage du cannabis dans un cadre « récréatif » c'est-à-dire pour son propre plaisir personnel est interdit et puni par la loi. Le cannabis est une substance illicite, classé dans la liste des stupéfiants au même titre que la cocaïne, l'héroïne, la morphine et ses dérivés (arrêté du 22 février 1990 [64]). D'après l'article L.3421-1 du Code de la Santé Publique, « l'usage illicite de l'une des substances ou plantes classées comme stupéfiants est puni d'un an d'emprisonnement et de 3 750 euros d'amende ». En Europe, la France est l'un des pays les plus concernés par la consommation de cannabis, et c'est de loin la substance illicite la plus consommée dans notre pays. Parmi les 18-64 ans, 42 % l'ont déjà expérimenté (50 % parmi les hommes et 33 % parmi les femmes) et 11 % déclarent en avoir consommé au cours de l'année (15 % parmi les hommes, 7 % parmi les femmes). [65]

Depuis les années 2000, le Canada et plusieurs autres pays (cf. partie 3.2) ont commencé à distinguer l'usage médical du cannabis de la possession simple. C'est avec une quinzaine d'années de retard, en 2013, que la France adopte une loi autorisant la mise sur le marché des spécialités à base de cannabis et de dérivés cannabinoïdes. C'est le Décret publié le 7 juin 2013 au Journal Officiel qui a annulé (pour les spécialités pharmaceutiques) la restriction inscrite dans le Code de Santé Publique interdisant « la production, la fabrication, le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition ou l'emploi du cannabis et des tétrahydrocannabinols » [23][24]. Depuis 2013, les spécialités à base de cannabis et de cannabinoïdes, ayant une AMM, sont autorisées en France dans un cadre thérapeutique. La seule spécialité ayant eu une AMM en France est le Sativex®, indiqué dans le traitement contre la *spasticité de la sclérose en plaques après échec des autres thérapeutiques*. Comme vu dans la 1^{ère} partie, malgré son AMM le Sativex® n'est toujours pas disponible sur le marché à cause de son prix, depuis maintenant presque trois ans.

Derrière ce problème de prix, se cache d'autres raisons évidentes liées à l'indisponibilité du Sativex® comme les réticences politiques. Pour certains, qui

prônent une politique strictement prohibitive, la mise sur le marché de Sativex® est une première étape vers une dépénalisation du cannabis. D'autres personnes voient encore le cannabis comme une drogue dangereuse, provoquant une forte dépendance. Deux études datées de 2014, de L'International Centre for Science in Drug Policy (ICS DP) concluent pourtant une probabilité de dépendance à vie au cannabis de 9%. Sans compter d'autres classes de médicaments, comme les benzodiazépines qui engendrent une dépendance qui n'est plus à démontrer [66]. Certaines personnes s'alarment sur le détournement possible du Sativex®, mais ce dernier sera très contrôlé dès son arrivée dans les officines Françaises car il suivra la réglementation stricte des stupéfiants.

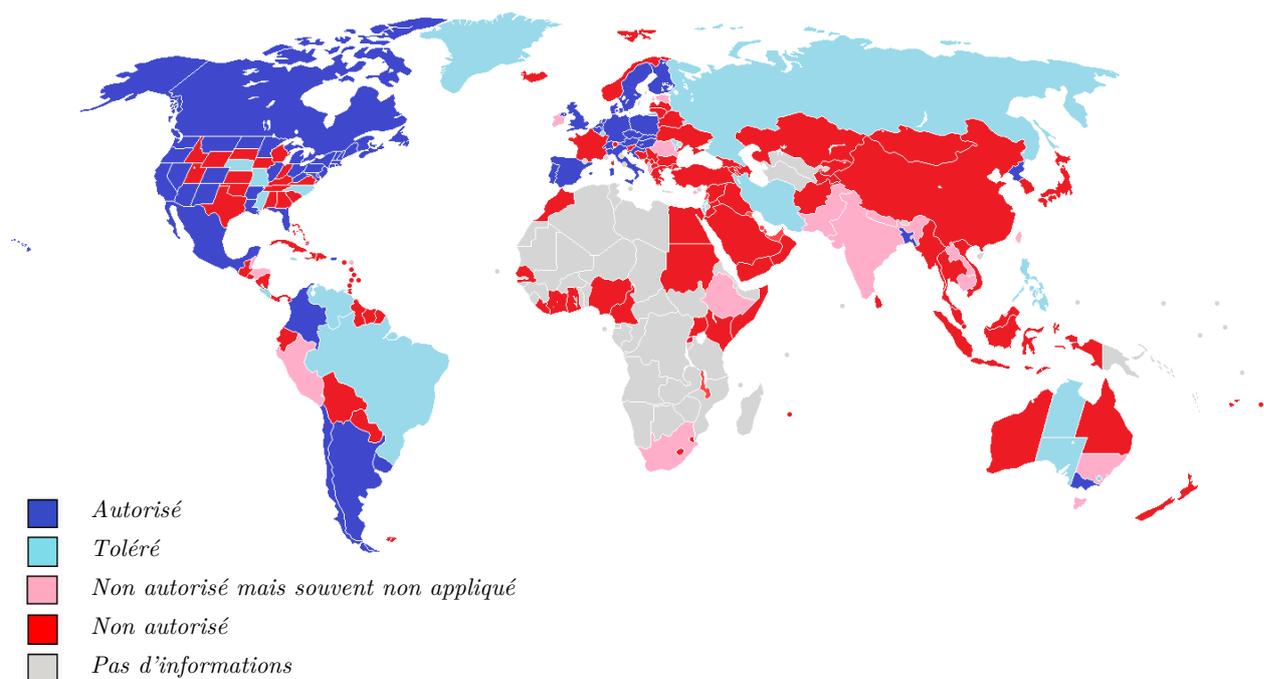
Exception faite pour le Sativex®, aucune AMM n'est disponible en France pour les autres médicaments à base de cannabinoïdes (Nabilone, Dronabinol). Seule le Dronabinol est disponible depuis 2003 avec une autorisation spéciale : l'Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative (ATUn). Les ATU concernent les produits de santé qui ne sont pas autorisés sur le marché Français. L'ATUn est délivrée à la demande et sous la responsabilité d'un médecin prescripteur, pour un seul malade. La procédure est longue et compliquée, n'aboutissant parfois jamais. Le médecin doit remplir un formulaire [67] et l'envoyer à l'ANSM qui étudiera ensuite le dossier. Depuis 2001, 74 ATU nominatives pour le Dronabinol ont été délivrées. Le nombre de ces ATU a doublé de 2001 à 2002, mais depuis 2003 il diminue chaque année. Les ATU pour le Dronabinol ont été délivrées pour les raisons suivantes : douleurs résistantes aux traitements standards ; affections inflammatoires du système nerveux ; maladie d'Unverricht-lundborg, appétits et nausées ; syndrome de Gilles de la Tourette, dystonie résistante aux traitements standards et douleurs Paroxystiques [68]. Depuis le 1er janvier 2014, 105 demandes ont été enregistrées dont 77 instaurations de traitement, essentiellement réalisées pour des douleurs neuropathiques. [29]

De plus en plus de patients atteints de SEP, las d'attendre le Sativex® promis depuis Janvier 2014 par les autorités, vont chercher dans d'autres pays ce spray destiné à soulager leurs douleurs. Ce tourisme pharmaceutique met en danger le malade à cause du risque de falsifications, notamment. D'autres malades, se mettent dans l'illégalité en achetant du cannabis sur le marché pour soulager leurs douleurs. Mis à part le côté illégal, la composition et la teneur en THC du cannabis acheté est bien souvent inconnue du revendeur. Le consommateur s'expose alors à des risques

multiples et à une efficacité thérapeutique aléatoire et non reproductible. Une autre dérive possible et qui se développe de plus en plus chez les consommateurs de cannabis (et non chez les patients), est l'achat de cannabinoïdes de synthèse tel que les agonistes aux récepteurs CB1 par exemple ; initialement créés et utilisés dans les essais précliniques (expérimentations animales) du cannabis thérapeutique (cf. partie 2). Ces cannabinoïdes de synthèse aussi appelés « spice » sont des substances chimiques très puissantes qui présentent des affinités pour le récepteur CB1 bien supérieure à celle du THC. En France, il existe 12 familles et 10 substances de cannabinoïdes de synthèse, classées parmi les stupéfiants par arrêté du 31 mars 2017 qui modifie l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants [69]. Le cannabis de synthèse se présente le plus souvent sous forme d'un mélange de plantes séchées (conditionné dans un petit sachet métallique) sur lesquelles une solution de cannabinoïdes de synthèse a été pulvérisée. Il peut également être vendu sous forme d'encens, de poudre ou d'e-liquide pour cigarette électronique. Ils portent toujours la mention « Not for human consumption » (non destiné à la consommation humaine). [70]

La France accumule beaucoup de retard en matière de cannabis thérapeutique par rapport aux autres pays d'Europe et du monde, comme le montre la carte ci-dessous (figure 33).

Figure 33 : législation du cannabis thérapeutique dans le monde [71]



Dans la prochaine partie, nous verrons la situation dans les autres pays.

3.2 États des lieux dans les autres pays

L'Organisation des Nations unies (ONU) a établi plusieurs conventions internationales dont la plus ancienne : la convention unique de 1961 qui a classé le cannabis comme stupéfiant. Selon l'ONU, le cannabis est la substance illégale la plus consommée à travers le monde. Soixante-deux millions d'Européens (plus de 20 % de l'ensemble de la population adulte) ont déjà consommé du cannabis et vingt millions en ont consommé au cours de la dernière année.

3.2.1 En Europe

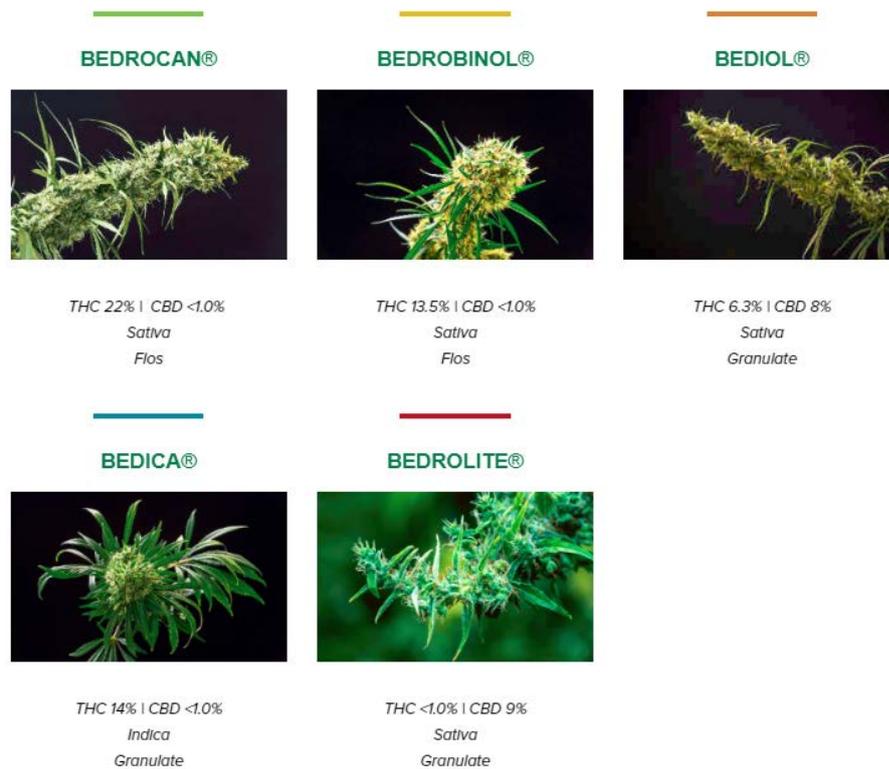
En Europe, la situation est complexe, puisque chaque pays dispose de ses propres lois régissant les stupéfiants, et donc le cannabis. De ce fait, tous les pays Européens, hormis les Pays Bas et l'Espagne, ont adopté une politique prohibitionniste interdisant non seulement l'usage, mais également l'importation et la culture du cannabis. Malgré cette interdiction, certains pays ont autorisé l'usage médical du cannabis : une grande partie des pays européens autorisent l'usage des médicaments à base de cannabinoïdes tels que Sativex® ; disponible maintenant dans plus de 17 pays Européens. D'autres pays Européens autorisent aussi le cannabis séché dans un cadre thérapeutique.

Le cannabis séché est disponible en pharmacie (de ville ou hospitalière) et, est soumis à une prescription médicale, comme un médicament ordinaire. C'est le cas aux Pays-bas depuis 2002 (où le cannabis est légalisé), en Italie depuis 2013, en république Tchèque depuis 2013 aussi, en Autriche, Finlande, Portugal, Roumanie, Slovénie, Croatie, Macédoine ; ainsi que depuis peu, en Allemagne. Depuis Janvier 2017, l'Allemagne a rejoint les pays autorisant la prescription de cannabis séché à des fins médicales et à sa délivrance en pharmacie [72]. Pour le président de l'ordre fédéral des pharmaciens, Andreas Kiefer « le cannabis constitue une nouvelle option thérapeutique pour les médecins ». Ainsi, les médecins pourront prescrire du cannabis à leurs patients souffrant de pathologies tels que le « cancer, l'épilepsie ou encore la SEP » et « ne pouvant bénéficier de thérapies alternatives » selon les textes de la loi. Les pharmaciens Allemands se réjouissent : « comme nous l'avions demandé depuis très longtemps, le cannabis médical soit désormais considéré et délivré, dans le respect contrôlé de la qualité pharmaceutique, comme n'importe quel autre

médicament »[72]. L'Allemagne autorisait déjà les prescriptions de Dronabinol, de Nabilone et plus récemment de Sativex®, mais ces prescriptions ne concernaient que 900 patients dans tout le pays car elles exigent une autorisation préalable, dûment justifiée, de l'office fédéral des stupéfiants : un parcours du combattant pour les prescripteurs comme pour les patients. Ainsi, le cannabis fumé sera plus facile d'accès pour les patients, et remboursé dans certaines indications notamment les douleurs et les effets secondaires des chimiothérapies, mais aussi quand le médecin estime qu'il constitue le traitement le mieux adapté aux besoins de son patient, en l'absence de tout autre moyen thérapeutique. Le remboursement du cannabis thérapeutique diffère selon l'indication et selon les caisses d'assurance maladie de chaque pays.

Quant aux fournisseurs de cannabis, ce sont des producteurs agréés qui fabriquent du cannabis standardisé. On peut citer le leader Européen *Bedrocan*, une entreprise familiale Néerlandaise fondée en 1984 qui développait à l'époque des techniques de culture sous serre. Cette entreprise a été choisie par le gouvernement des Pays-Bas pour distribuer du cannabis en pharmacie. C'est désormais le principal fournisseur de cannabis médical de l'Europe. Une gamme de variétés de cannabis a été développée par Bedrocan. Ces variétés répondent à des normes pharmaceutiques strictes, notamment en termes de contrôle de bactéries, de métaux lourds et de pesticides. Elles contiennent toutes du THC et du CBD à différents dosages, extraits du Cannabis Sativa pour les spécialités bédrocan®, bédrobinol®, bédiol®, bédrolite® et du Cannabis Indica pour le bédica®. La figure 34 ci-dessous détaille les différentes variétés de cannabis produites par l'entreprise Bedrocan. Ainsi, le cannabis produit est fiable, reproductible et garde ses propriétés dans le temps. Les Pays Bas disposent d'un droit d'exportation dans le cadre des accords Européens, ainsi beaucoup de pays comme l'Allemagne importent leur cannabis médical.

Figure 34 : les différentes variétés de cannabis produites par l'entreprise Bedrocan [73]



Le gouvernement Néerlandais a constitué, au sein de son ministère, un Bureau du Cannabis Médicinal en charge du respect de la réglementation relative à l'utilisation médicale du cannabis ; tout comme le gouvernement Canadien.

3.2.2 Au Canada

Au Canada, l'usage récréatif de cannabis n'est pas légal mais est toléré, bien plus que l'alcool. Le Canada est l'un des rares pays au monde (avec l'Israël et les Pays-Bas) à avoir formalisé et régi par la loi l'accès du cannabis au niveau fédéral. Les malades bénéficiant d'une prescription médicale peuvent se procurer en pharmacie les médicaments à base de cannabinoïdes (Sativex®, Nabilone, Dronabinol).

C'est en Juillet 2001 que le gouvernement Santé Canada met en place le Règlement sur l'Accès à la Marijuana à des Fins Médicales (RAMFM)[25]. Ce règlement définit dans quelles circonstances et de quelle manière l'accès à la marijuana (cannabis séché ou fumé) à des fins médicales est permis. Ce règlement a été modifié plusieurs fois : une première fois en 2013 (Règlement sur la Marijuana à des Fins Médicales ou RMFM [74]) visant à simplifier les démarches administratives

et donc l'accès au cannabis séché ; et une seconde fois en 2016 (Règlement sur l'Accès du Cannabis à des Fins Médicales ou RACFM) où les patients sont maintenant autorisés à produire une quantité limitée de cannabis pour leur propre consommation à des fins médicales ou à désigner une personne qui le fera pour eux. Les patients ne sont plus obligés d'acheter leur cannabis à l'un des 34 producteurs autorisés (procédure spécifique [75]) au Canada ; ils devront cependant leur acheter les graines et les matériels nécessaires. Le cannabis séché n'est pas encore autorisé à être dispensé dans les pharmacies Canadiennes. Les comptoirs de vente de marijuana, communément appelés « dispensaires » ou « clubs compassion » n'ont pas l'autorisation de vendre du cannabis à des fins médicales ou autres. Le fournisseur officiel du gouvernement Canadien est Prairie Plant System Inc. qui commercialise différents types de cannabis médical via CanniMed® Ltd. Ils contiennent différentes concentrations de THC/CBD comme par exemple le CanniMed® 22.1, le plus fortement dosé en THC (22% et 1% de CBD) ou encore le CanniMed® 12.0 (12% de THC et 0% de CBD) conseillé pour les patients débutant un traitement par cannabis. Cet accès à la marijuana à des fins médicales est bien sûr soumis à une autorisation d'un professionnel de la santé mais aussi du gouvernement Santé Canada ; et se fait pour l'instant dans un cadre de projet de recherche car ce n'est pas encore un traitement reconnu par la profession médicale. Avant de prescrire du cannabis séché, le médecin devra obtenir le consentement écrit du patient participant au projet de recherche (formulaire de consentement) et procéder à une évaluation médicale complète (formulaire d'évaluation et de suivi). Ensuite, le médecin devra prévoir le suivi du patient et renseigner un registre. Les patients utilisant du cannabis séché, peuvent le consommer non plus en le fumant, mais en utilisation un système de vaporisation ; évitant ainsi tous les effets néfastes liés à la combustion [76]. La vaporisation de cannabis élimine les toxines nocives pour le système respiratoire en chauffant le cannabis à une température qui engendre des vapeurs chargées en cannabinoïdes (typiquement entre 180-190 degrés Celsius), mais en dessous du point de combustion qui produit une fumée nocive et les toxines qui y sont associées. [36]

Depuis le 11 mai 2015, les utilisateurs peuvent aussi compléter un registre dans le but de collecter des données cliniques sur l'utilisation médicale du cannabis séché [77]. Ce registre s'appelle « Registre Cannabis Québec » (cf. logo figure 35) et a été créé par l'Institut de Recherche du Centre Universitaire de Santé McGill (IR-CUSM) et par le Consortium Canadien pour l'Investigation des Cannabinoïdes (CCIC).

Figure 35 : logo du Registre Cannabis Québec [77]



C'est un projet novateur qui constitue la toute première banque de données de recherche sur l'utilisation du cannabis séché à des fins médicales. Cette banque permettra ainsi d'encadrer la prescription et de constituer une base de données importante, qui permettra de répondre à plusieurs préoccupations concernant la sécurité et l'efficacité du cannabis séché dans un contexte médical. Chaque participant au projet de recherche fournira des données sur une durée de quatre ans à compter du recrutement. Santé Canada estime que plus de 40 000 Canadiens consomment légalement de la marijuana pour soulager leurs symptômes associés à des maladies comme la SEP, le VIH, le cancer ou encore l'épilepsie.

De plus, la légalisation du cannabis est en route au Canada. La consommation et la possession de cette drogue à des fins récréatives pourraient être autorisées d'ici le mois de juillet 2018 par le premier ministre Canadien, Justin Trudeau.

3.2.3 Aux États-Unis

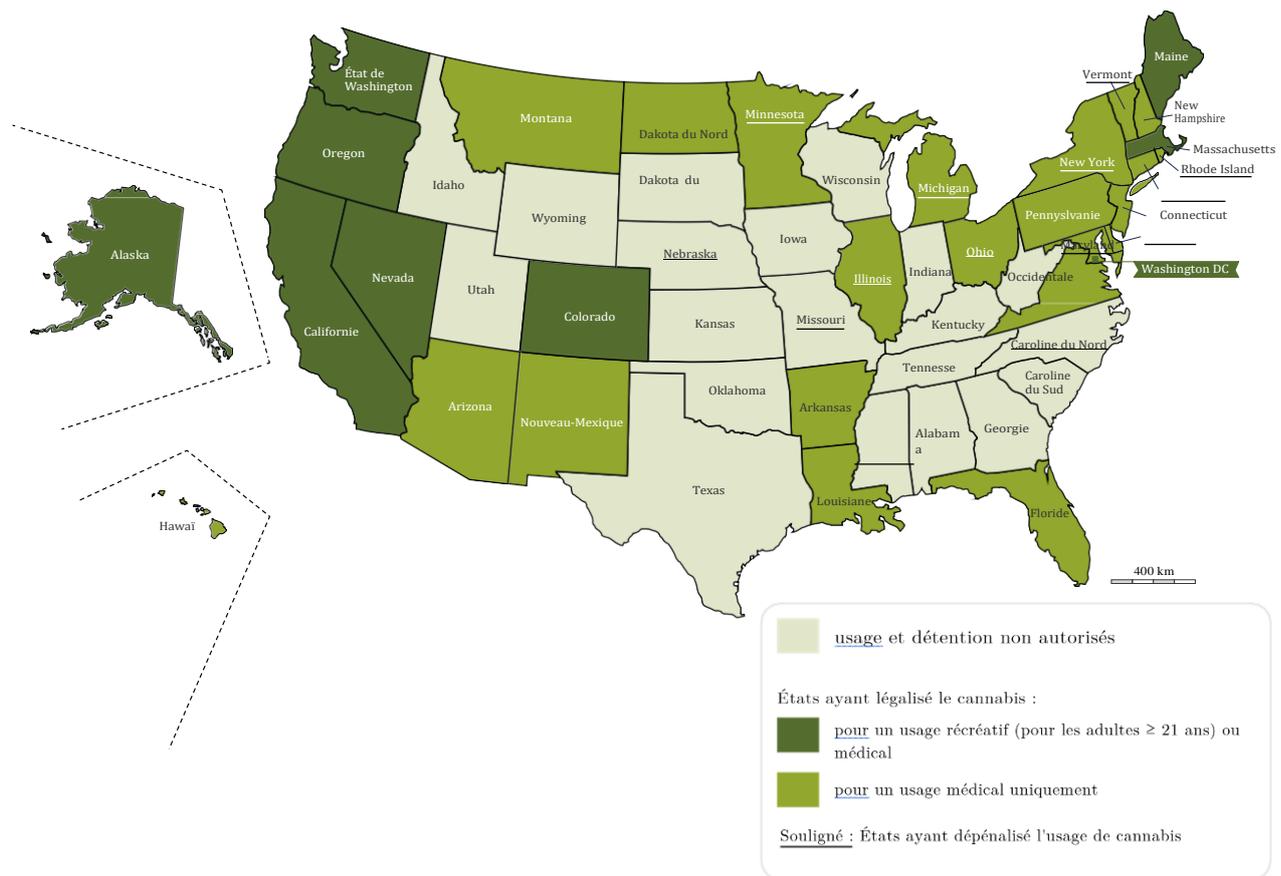
Les États-Unis ont été le pays précurseur pour l'utilisation des médicaments à base de cannabinoïdes avec le Nabilone ou le Dronabinol. Depuis moins longtemps, le Sativex® est aussi autorisé. Comme tous médicaments, ils sont soumis à une prescription médicale et sont disponibles en pharmacies.

Pour ce qui est du cannabis médical séché, la situation est assez confuse : de nombreux États Américains ont légalisé la marijuana médicale (ou même récréative), mais le gouvernement fédéral y demeure opposé et nie la souveraineté des États dans ce domaine [25]. Le premier État des États-Unis à avoir légalisé la marijuana pour un usage strictement médical est la Californie, en 1996, avec l'adoption de la Proposition 215 ou « Compassionate Use Act ». Ainsi, en Californie, le cannabis thérapeutique est devenu légal mais les utilisateurs pouvaient être poursuivis par la police fédérale. La situation a commencé à s'améliorer après l'élection du président Obama car celui-

ci a exprimé le souhait que les utilisateurs de cannabis médical ne soient plus poursuivis. A l'exception de la Californie, tous les États imposent des conditions à l'usage thérapeutique du cannabis et le limitent à certains symptômes. La plupart des États imposent de sévères limites, n'autorisant que quelques grammes et pas plus de six plantes cultivées par patients.

Le Colorado est devenu le premier état des États-Unis à légaliser le cannabis pour un usage totalement libre, mais réglementé par l'état et très taxé. L'Etat de Washington, de l'Oregon, de l'Alaska, du Nevada, de la Mains, du Massachusetts et de la Californie ont suivi le pas. Il reste cependant près de la moitié des États aux États-Unis où l'usage, qu'il soit récréatif ou thérapeutique, est interdit. D'autres pays ne l'ont pas légalisé mais le tolère. La carte ci-dessous (figure 36) résume la situation complexe aux États-Unis en 2017.

Figure 36 : états des législations sur l'usage du cannabis aux États-Unis - OFDT [78]



Si la situation juridique des cannabinoïdes de synthèse utilisés en thérapeutique est relativement simple dans la plupart des pays du monde (faisant l'objet d'un contrôle légal au même titre que d'autres médicaments) ; celle du cannabis en tant que plante (cannabis séché) reste confuse. Certains gouvernements restent prudents et l'autorisent dans un cadre de recherche (Canada), d'autres l'utilisent comme un véritable médicament disponible en pharmacie (Allemagne), tandis que pour certains pays comme la France le sujet est loin d'être d'actualité. Au fil du temps, on aura de plus en plus de recul sur l'utilisation du cannabis séché en thérapeutique avec un nombre croissant de données cliniques. Ainsi, la situation en matière de cannabis thérapeutique est assez hétérogène dans les différents pays du monde mais tendrait à s'harmoniser au fur et à mesure des années.

3.3 Questionnaire réalisé en France et au Canada

Durant mon dernier stage hospitalier de l'été 2016 à Montréal au Canada, une pharmacienne de l'hôpital qui avait travaillé pendant plusieurs mois sur le cannabis thérapeutique, a pu me donner plusieurs articles et informations très intéressants. C'est en lisant un article « Pharmacologie du cannabis et synthèse des analyses des principaux comités d'experts »[16], que j'ai découvert un tableau (cf. annexe n°3) comparant la toxicité générale du cannabis avec celle d'autres psychotropes tels que l'alcool ou encore le tabac. Le cannabis s'est révélé être la substance provoquant le moins de tolérance, de dépendance et de sevrage que le tabac ou l'alcool ; d'après les conclusions de divers comités d'experts [16]. Les résultats m'ayant interpellés, j'ai eu envie de connaître l'avis de la population générale sur la toxicité du cannabis et plus généralement, de savoir quelles étaient leurs connaissances et leurs positions par rapport au cannabis thérapeutique, en France comme au Canada. Comme vu dans cette 3^{ème} partie, la situation en matière de cannabis thérapeutique dans ces deux pays n'est pas du tout la même, il sera alors intéressant de comparer les résultats obtenus (cf. partie 3.3.3).

Le questionnaire que j'ai réalisé (cf. annexe n°4) était court, anonyme et visait à évaluer les connaissances des gens sur le cannabis et en particulier le cannabis thérapeutique. Les questions portaient sur :

- La dangerosité du cannabis ;
- Les effets du cannabis à court terme et sur le long terme ;

- La dépendance au cannabis par rapport au tabac (nicotine) et à l'alcool ;
- La connaissance du cannabis thérapeutique ;
- Les pathologies ciblées par les médicaments à base de cannabinoïdes ;
- La consommation du cannabis pour un usage thérapeutique ;
- La position des gens sur le cannabis thérapeutique.

3.3.1 Résultats au Canada

Le premier questionnaire a été réalisé dans les rues de Montréal au Canada, en septembre 2016. J'ai interrogé 52 personnes (27 femmes et 25 hommes), âgées de 18 à 71 ans.

Dangerosité

Pour 56% (n=29) des Canadiens interrogés, le cannabis était une substance peu dangereuse (trois personnes soit 6% des personnes m'ont répondu que le cannabis n'était pas une substance dangereuse). Une situation qui reflète un peu la situation au Canada : j'ai interrogé un Canadien qui s'est mis à fumer un joint de cannabis. Il en fumait pour calmer son anxiété. Pour 29% (n=15), le cannabis était une substance dangereuse, voire même très dangereuse pour 4% (n=2) d'entre eux. 6% (n=3) des Canadiens interrogés estimaient que la dangerosité du cannabis était variable selon les individus.

Effets du cannabis sur le court terme

35% (n=18) des Canadiens interrogés ne connaissaient pas les effets du cannabis sur le court terme. A l'inverse, 64% (n=34) des personnes interrogées étaient capables de citer un ou plusieurs effets. L'altération de la mémoire, les ralentissements, la relaxation ainsi que l'augmentation de l'appétit revenaient le plus souvent. Une canadienne m'a même répondu : « le cannabis, ça gèle la face ».

Effets du cannabis sur le long terme

12% (n=6) des Canadiens interrogés ne connaissaient pas les effets du cannabis sur le long terme. Les 88% restant (n=46) estimaient que le cannabis pouvait conduire au développement de psychoses tel que la schizophrénie, à des ralentissements cognitifs, à des problèmes pulmonaires ainsi qu'à une dépendance.

Substance qui provoque la plus forte dépendance

69% (n=36) estimaient que le tabac était la substance qui rendait le plus dépendant par rapport à l'alcool et au cannabis. 21% (n=11) plaçaient l'alcool en première position et seulement 6% (n=3) pensaient que c'était le cannabis. 2% (n=1) plaçait l'alcool et le tabac au même niveau et 2% (n=1) estimait que cette dépendance était variable.

Connaissance du cannabis thérapeutique

96% (n=50) des Canadiens interrogés connaissaient le cannabis thérapeutique, tandis que seulement 4% (n=2) ne savaient pas ce qu'était le cannabis thérapeutique.

Pathologies traitées par les médicaments à base de cannabinoïdes

Parmi les 50 personnes qui avaient déjà entendu parler du cannabis thérapeutique, 18% (n=9) ne savaient pas dans quel type de pathologie on l'utilisait. Quant aux 82% (n=41) restant, ils étaient très bien renseignés sur son utilisation. La grande majorité des Canadiens ont su citer les grandes pathologies traitées par les trois médicaments à base de cannabinoïdes à savoir : les cancers, les douleurs et notamment les douleurs chroniques (beaucoup de personnes interrogées l'ont précisé), ainsi que la SEP. Une personne a même indiqué que le cannabis était parfois utilisé en relai de la morphine. Le reste des réponses correspondaient aux possibles autres utilisations thérapeutiques du cannabis à savoir l'anxiété, la dépression, le stress post traumatique, l'épilepsie, les migraines, les problèmes d'appétit, les insomnies ainsi que son utilisation pour des malades en fin de vie.

Consommation du cannabis pour un usage thérapeutique

Sur les 52 personnes interrogées, une seule utilisait le cannabis à des fins thérapeutiques (soit 2%). Cette personne l'utilisait pour ses migraines, car plus aucun médicament ne fonctionnait chez elle. Avec le cannabis, ses migraines étaient entièrement soulagées. Une autre personne avait déjà essayé le cannabis thérapeutique dans le cadre de sa fibromyalgie mais ne l'avait pas supporté.

Position des personnes par rapport aux médicaments à base de cannabis

90% (n=47) des Canadiens interrogés seraient prêts à utiliser des médicaments à base de cannabis si c'était nécessaire. Quelques personnes précisaient « si c'est prescrit par un médecin et que c'est un médicament alors ok ». 8% (n=4) affirmaient

qu'ils n'utiliseraient pas de médicaments à base de cannabis alors que 2% (n=1) ne savaient pas.

3.3.2 Résultats en France

Le même questionnaire a été réalisé en France, à Bordeaux en septembre 2017 mais cette fois-ci avec l'aide d'un médecin généraliste, Dr Sorin, dans son cabinet médical. 59 personnes ont été interrogées (42 femmes et 17 hommes), âgées de 25 à 81 ans.

Dangerosité

27% (n=16) des Français estimaient que le cannabis est une substance peu dangereuse alors que 49% (n=29) la considéraient comme une substance dangereuse, voire très dangereuse pour les 24% (n=14) restant.

Effets du cannabis sur le court terme

25% (n=15) des Français interrogés ne connaissaient pas les effets du cannabis sur le court terme. A l'inverse, 75% (n=44) des personnes interrogées étaient capables de citer un ou plusieurs effets. La désinhibition, la détente, l'endormissement, l'euphorie revenaient le plus souvent. Quelques personnes répondaient « ça fait planer ».

Effets du cannabis sur le long terme

25% (n=15) des Français interrogés ne connaissaient pas les effets du cannabis sur le long terme. Pour les 75% (n=44) restant, la dépendance était un effet cité régulièrement, au même titre que la destruction des neurones (« on n'a pas la lumière à tous les étages » tel l'a résumé une personne interrogée) ou la diminution de la mémoire. Quelques personnes ont indiqué le risque de dérive vers d'autres drogues suite à une utilisation prolongée du cannabis. Les autres effets cités étaient les problèmes pulmonaires, la baisse de la fécondité et le risque de SCZ.

Substance qui provoque la plus forte dépendance

Pour 54% (n=32) des Français, le tabac était la substance provoquant le plus de dépendance à côté de l'alcool et du cannabis. 39% (n=23) estimaient que c'était l'alcool alors que seulement 5% (n=3) pensaient que c'était le cannabis. Une personne

(soit 2%) a répondu que les trois drogues induisaient une dépendance aussi forte les unes que les autres.

Connaissance du cannabis thérapeutique

76% (n=45) des Français interrogés connaissaient le cannabis thérapeutique, contre 24% (n=14).

Pathologies traitées par les médicaments à base de cannabinoïdes

Parmi les 45 personnes qui avaient entendu parler du cannabis thérapeutique, 20% (n=9) ne savaient pas quel type de pathologies était concernées. Néanmoins, 80% (n=36) pouvaient citer au moins une pathologie. Celles qui revenaient le plus souvent étaient les cancers, les douleurs mais cette fois-ci les douleurs intenses liées au cancer (et non chroniques comme cité au Canada) ainsi que la dépression. Les autres pathologies citées étaient le sida, la SEP et les handicaps lourds.

Consommation du cannabis pour un usage thérapeutique

Aucun des Français interrogés consommaient du cannabis dans un cadre thérapeutique.

Position des personnes par rapport aux médicaments à base de cannabis

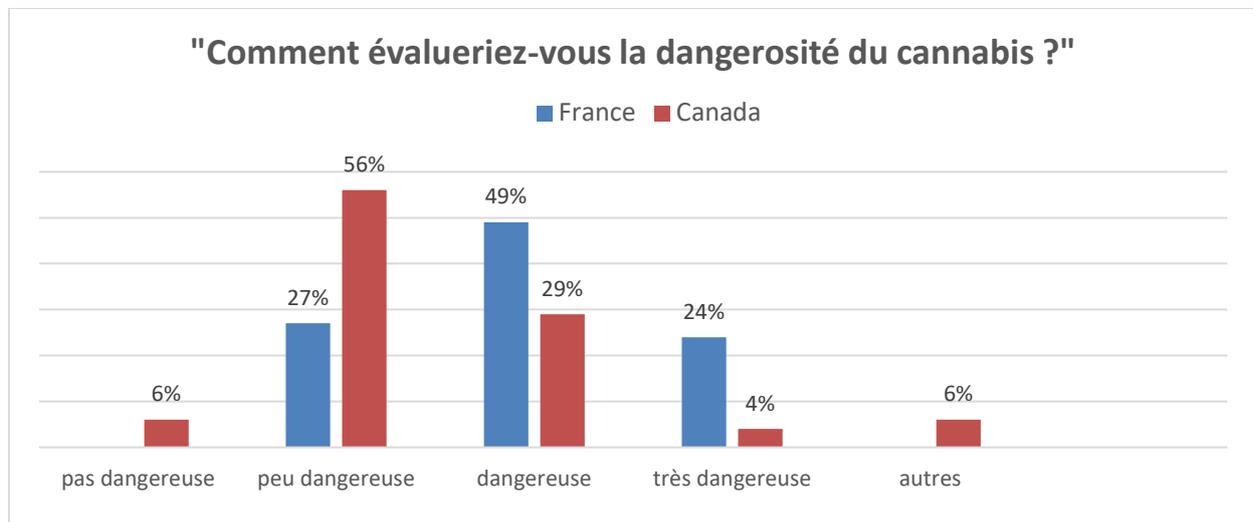
Par contre, 88% (n=52) seraient prêt à utiliser des médicaments à base de cannabis pour un usage thérapeutique, contre 12% (n=7). A titre d'exemple, une personne âgée s'est dite prête à consommer des médicaments à base de cannabis alors qu'elle classait le cannabis dans la catégorie « substance très dangereuse ».

3.3.3 Synthèse des résultats

Dans cette partie, les résultats obtenus en France et au Canada vont être comparés. Ainsi, Français et Canadiens ne perçoivent pas de la même façon le cannabis. Comme le montre le graphique ci-dessous (figure 37), on voit bien que les Canadiens ont tendance à dire que le cannabis est une substance peu dangereuse alors que les Français estiment que c'est une substance dangereuse, voire très dangereuse. Trois Canadiens m'ont même demandé pourquoi il n'y avait pas de catégorie « pas dangereuse », j'ai donc ainsi noté leurs réponses. Cette différence de vision du cannabis peut s'expliquer par le fait que c'est une drogue tolérée au Canada, et de ce

fait plus de personnes en consomment, en connaissent les effets et ne la voit pas comme un interdit réel (même si c'est puni par la loi).

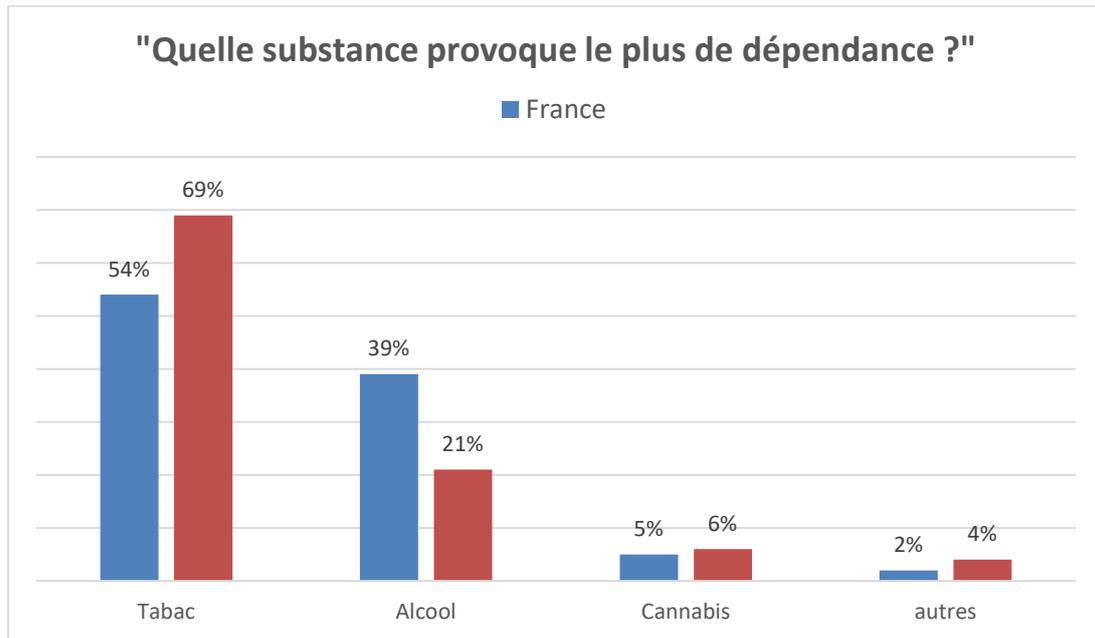
Figure 37 : dangerosité du cannabis évaluée en France (n=59) et au Canada (n=52)



La majorité des personnes interrogées, en France comme au Canada, était capable de citer un ou plusieurs effets du cannabis à court terme ou sur le long terme. La dépendance au cannabis est un effet sur le long terme qui revenait régulièrement, surtout en France, mais les personnes ayant cités cet effet-là n'ont pas classé le cannabis parmi la substance la plus addictogène.

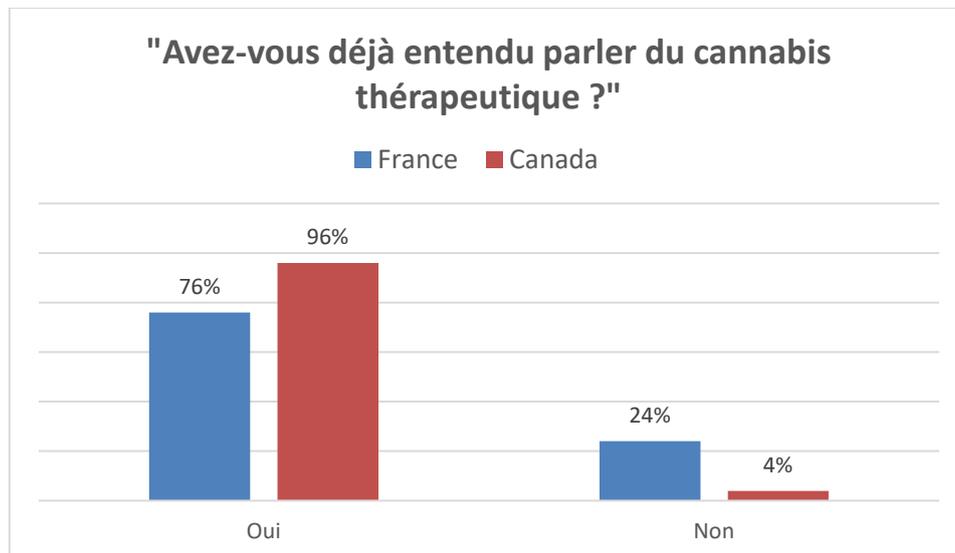
En France comme au Canada, la substance provoquant le plus de dépendance a été le tabac ; c'est le cas pour 69% des Canadiens contre 54% des Français. Il y a plus de Français estimant que l'alcool est la substance qui provoque le plus de dépendance : 39% contre 21% des Canadiens. Enfin, le cannabis est classé substance à laquelle on devient le plus dépendant par seulement 5% des personnes interrogées, que ça soit en France ou au Canada (cf. figure 38). Les personnes sous-estiment les effets de l'alcool car c'est bel et bien la substance provoquant le plus de dépendance, qu'elle soit physique ou psychologique ; suivi de près par le tabac (nicotine) et de loin par le cannabis.

Figure 38 : dépendance au cannabis évalué en France (n=59) et au Canada (n=52)



Comme le montre le graphique ci-dessous (figure 39), presque la totalité des Canadiens (96%) avaient déjà entendu parler du cannabis thérapeutique. En France, une grande majorité était au courant soit 76%, ce qui est beaucoup pour un pays où le cannabis thérapeutique n'est pas vraiment d'actualité.

Figure 39 : état des connaissances des Français (n=59) et des Canadiens (n=52) en matière de cannabis thérapeutique



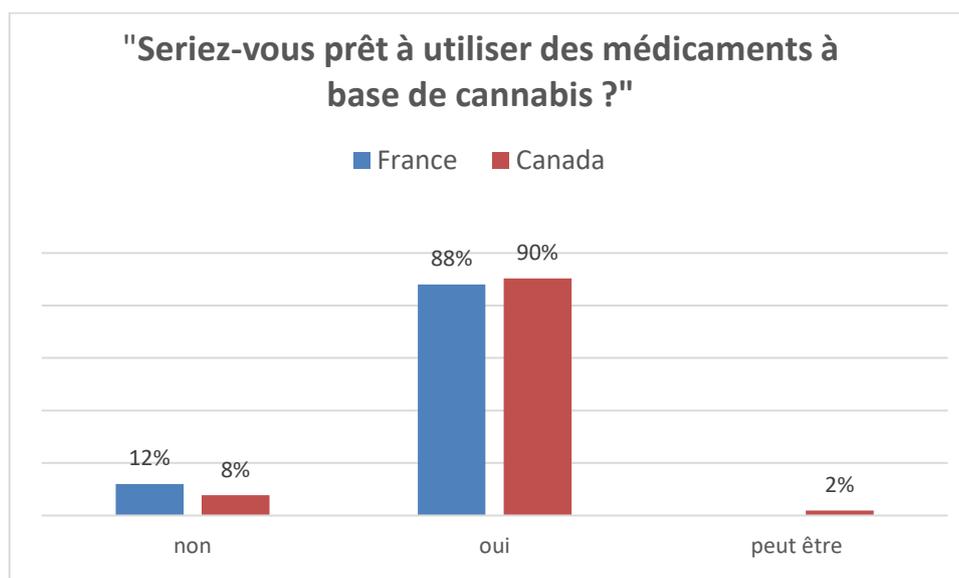
Parmi les personnes qui avaient déjà entendu parler du cannabis thérapeutique, 80% savaient dans quelle pathologie il était utilisé ; que ça soit en France ou au Canada. Les Canadiens étaient très bien renseignés, leurs réponses

étaient plus précises que les Français, mais ces derniers ont su donner les deux grands types de pathologie à savoir les cancers et les douleurs.

Pour ce qui est de la consommation du cannabis thérapeutique, aucun Français n'en utilisait et seulement un Canadien était concerné. Ce dernier en consommait pour traiter ses migraines, non soulagées par les médicaments conventionnels. De ce fait, même si on ne peut pas tirer de grandes conclusions à cause du petit échantillonnage, la prescription de cannabis thérapeutique au Canada reste rare pour le moment.

Les Français sont aussi prêts que les Canadiens pour utiliser des médicaments à base de cannabis dans un cadre thérapeutique. A 90%, les personnes interrogées étaient d'accord, précisant bien que « si c'est un médicament contrôlé et prescrit par un médecin alors je suis ok ». (cf. figure 40)

Figure 40 : opinion des Français (n=59) et des Canadiens (n=52) sur la consommation de médicaments à base de cannabis



En Janvier 2017, l'hebdomadaire « le Quotidien du Pharmacien » a réalisé un sondage auprès des Pharmaciens pour savoir s'ils étaient prêts à dispenser du cannabis thérapeutique en pharmacie [79]. Les résultats ont montré que 61,8 % des répondants étaient prêts à en dispenser. Pascal M. ne voit pas « où pourrait être le problème » puisque les pharmaciens dispensent « déjà de la morphine ». Guy B. non plus. Il rappelle que le pharmacien est le « gardien des drogues » et assène : « Bien sûr que je dispenserai ». Tout comme Thierry, qui désigne les pharmaciens comme

« les seuls » capables de délivrer du cannabis thérapeutique « de manière professionnelle, dans l'intérêt de nos patients ». Néanmoins, 21,5 % des officinaux disaient ne pas être prêts à cette dispensation et 17,3 % répondaient que « c'est plus compliqué que cela ». Certains indiquaient que la prescription devrait être réservée à certains spécialistes (spécialistes de la douleur, neurologues), et d'autres indiquaient qu'il faudrait que le cannabis thérapeutique soit « non transformable » pour éviter les dérives connus avec le Subutex® (Buprénorphine).

Au final, les résultats des questionnaires réalisés au Canada et en France ne diffèrent pas sur beaucoup de points. Même si les Français qualifient le cannabis de substance « dangereuse », ils ont déjà entendu parler du cannabis thérapeutique et seraient prêt à utiliser des médicaments à base de cannabis.

Conclusion

Le système endocannabinoïde est un système de signalisation ancien, commun à de nombreux organismes, allant de la bactérie à l'être humain, et qui a été très bien conservé au cours de l'évolution. Même si le rôle des endocannabinoïdes reste mal élucidé, le système endocannabinoïde semble jouer un très grand rôle de régulation dans tout le corps humain, que ce soit au niveau physiologique ou physiopathologique. Il régule au quotidien les processus physiologiques du corps tels que l'appétit, la digestion, le métabolisme, les émotions, la mémoire ou encore le stress, mais il est aussi capable de s'adapter aux situations liées à une manifestation pathologique comme l'inflammation ou la douleur.

Mais on l'a vu avec la douleur chronique, dans certains cas cette adaptation ne suffit pas. Les chercheurs ont alors essayé d'exploiter ce système endocannabinoïde pour traiter diverses pathologies. L'industrie pharmaceutique a ainsi développé des médicaments à base de cannabinoïdes synthétiques (Marinol®, Césamet®) ou extrait directement de la plante elle-même (Sativex®). Ces médicaments ont des indications précises et doivent être prescrits par un médecin. Actuellement, ils ne sont pas disponibles dans tous les pays et les procédures pour les obtenir sont plus ou moins complexes. La France accumule une quinzaine années de retard par rapport à d'autres pays comme le Canada ou les États-Unis. La recherche sur l'utilisation des cannabinoïdes en thérapeutique est en pleine effervescence et il s'est avéré que les douleurs chroniques, souvent mal soignées par les traitements conventionnels, y répondaient bien. C'est ce qu'ont montré plusieurs études précliniques et cliniques notamment dans les douleurs neuropathiques (fibromyalgie) et inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde). L'association synergique avec les opioïdes dans le traitement des douleurs chroniques serait une solution prometteuse pour réduire les doses de ces médicaments ainsi que leurs effets indésirables, souvent nombreux.

Le cannabis thérapeutique pharmaceutique est donc présent dans un nombre croissant de pays et constitue une alternative thérapeutique efficace pour de nombreux patients, comme les malades atteints de sclérose en plaque. On voit aussi se développer en thérapeutique le cannabis séché (plante) que l'on peut se procurer sur ordonnance en pharmacie comme un médicament ordinaire. C'est le cas de l'Allemagne qui depuis peu (Janvier 2017) autorise le cannabis séché à des fins médicales.

Le débat sur le cannabis thérapeutique est fortement d'actualité, l'opinion publique et les politiques tendent progressivement vers un assouplissement des conditions d'accès à ces nouvelles thérapies. En France, même si certains perçoivent encore le cannabis comme une drogue « dangereuse », la plupart se disent prêt à utiliser des médicaments à base de cannabinoïdes s'ils en avaient besoin. Le cannabis thérapeutique est bel et bien en route vers sa reconnaissance médicale.

Bibliographie

- [1] S. C. Gouvernement du Canada, “Renseignements destinés aux professionnels de la santé : Le cannabis (marijuana, marihuana) et les cannabinoïdes [Santé Canada, 2013],” 12-Jun-2013. [Online]. Available: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/marihuana/med/infoprof-fra.php>. [Accessed: 30-Jan-2017].
- [2] L. Venance, R. Maldonado, and O. Manzoni, “Le système endocannabinoïde central,” *médecine/sciences*, vol. 20, no. 1, pp. 45–53, Jan. 2004.
- [3] J. COSTENTIN, “Nouveau regard sur le cannabis.”
- [4] F. Grotenhermen, *Cannabis en médecine un guide pratique des applications médicales du cannabis et du THC*. Sélestat: Ed. Indica, 2009.
- [5] F. Grotenhermen, “Les cannabinoïdes et le système des endocannabinoïdes,” 2006.
- [6] N. Authier, F. Coudore; A. Eschalier, “Cannabinoïdes et douleur,” *Lett. Pharmacol.*, vol. 17, no. 4, 2003.
- [7] S. L. IP, “Cannabinoïdes et pharmacologie des récepteurs aux cannabinoïdes,” *Lett. Pharmacol.*, vol. 20, no. 3, 2006.
- [8] M. A. Ware and J. Desroches, “Utilisation médicale du cannabis et douleur,” *PAIN*, vol. 1, 2014.
- [9] “acide arachidonique - Dictionnaire des Sciences Animales.” [Online]. Available: <http://dico-sciences-animales.cirad.fr/liste-mots.php?fiche=290&def=acide+arachidonique>. [Accessed: 05-Feb-2017].
- [10] “Agoniste partiel,” *Wikipédia*. 25-May-2015.
- [11] R. G. Pertwee, “The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ 9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ 9-tetrahydrocannabivarin,” *Br. J. Pharmacol.*, vol. 153, no. 2, pp. 199–215, Jan. 2008.
- [12] R. Mechoulam, D. Panikashvili, and E. Shohami, “Cannabinoids and brain injury: therapeutic implications,” *Trends Mol. Med.*, vol. 8, no. 2, pp. 58–61, 2002.
- [13] J. Desroches; P. Beaulieu, “Système cannabinoïde et douleur : quelle place en thérapeutique ?,” *18 Juin 2008*.
- [14] J. Goullé and M. Guerbet, “Les grands traits de la pharmacocinétique du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC); les nouveaux cannabinoïdes de synthèse; le cannabis et la sécurité routière,” *Bull Acad Natle Méd*, no. 3, 2014.
- [15] “Tolérance – Dépendance.” [Online]. Available: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/les-sources-de-variabilite-de-la-reponse-au-medicament/46-variabilites-pharmacodynamiques/108-tolerance-dependance>. [Accessed: 22-Mar-2017].
- [16] M. Ben Amar, “Pharmacologie du cannabis et synthèse des analyses des principaux comités d’experts,” *Drogue Santé Société*, vol. 2, no. 2, 2004.

- [17] “Effets secondaires liés au cannabis,” *UFCM*, 24-Apr-2011. [Online]. Available: <http://ufcmed.org/cannabis-medical/applications-therapeutiques-cannabis/effets-secondaires-cannabis/>. [Accessed: 05-Apr-2017].
- [18] “Anandamide in Chocolate,” *Herb Museum*. [Online]. Available: <http://www.herbmuseum.ca/content/anandamide-chocolate>. [Accessed: 13-Nov-2017].
- [19] Nature, “Brain Cannabinoids in chocolate.” Août-1996.
- [20] E. D. Högestätt *et al.*, “Conversion of Acetaminophen to the Bioactive *N*-Acylphenolamine AM404 via Fatty Acid Amide Hydrolase-dependent Arachidonic Acid Conjugation in the Nervous System,” *J. Biol. Chem.*, vol. 280, no. 36, pp. 31405–31412, Sep. 2005.
- [21] Dani M *et al.*, “European Journal of Pharmacology.” 2007.
- [22] Schelling *et al.*, “Effects of General Anesthesia on Anandamide Blood Levels in Humans.” 2006.
- [23] *Décret n° 2013-473 du 5 juin 2013 modifiant en ce qui concerne les spécialités pharmaceutiques les dispositions de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique relatives à l'interdiction d'opérations portant sur le cannabis ou ses dérivés.* 2013.
- [24] “Commercialisation bloquée de SATIVEX : les patients-experts SEP interpellent Marisol Touraine,” *VIDAL*. [Online]. Available: https://www.vidal.fr/actualites/18759/commercialisation_bloquee_de_sativex_les_patients_experts_sep_interpellent_marisol_touraine/. [Accessed: 13-Apr-2017].
- [25] MICHKA, *Le cannabis médical, du chanvre indien aux cannabinoïdes de synthèse*, Mama éditions. 2013.
- [26] “Cannabis thérapeutique : pourquoi le Sativex n’est-il toujours pas vendu en France ?,” *Sciences et Avenir*. [Online]. Available: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/cannabis-therapeutique-pourquoi-le-sativex-n-est-il-toujours-pas-vendu-en-france_30163. [Accessed: 26-Apr-2017].
- [27] C. R.-U. Histon, “monographie de produit SATIVEX,” Mar. 2015.
- [28] ANSM, “Monographie du Sativex,” 27-May-2014. [Online]. Available: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=64631416&typedoc=R&ref=R0242579.htm>. [Accessed: 17-Apr-2017].
- [29] HAS, “avis du 22 octobre 2014 de la commission de la transparence.” 22-Oct-2014.
- [30] MEDA pharmaceutical, “Monographie du CESAMET (nabilone).” 2006.
- [31] FDA, “Monographie du Marinol (dronabinol).” Solvay Pharmaceuticals, Inc., Sep-2004.
- [32] “C&L – NORML France | Des citoyens unis pour une réforme des lois sur le cannabis,” *C&L – NORML France*. .

- [33] Dr Pépin, Dr Giroux, “Bulletin des programmes d’études en toxicomanie de l’université de Sherbrooke,” vol. 15, no. 1, Jan. 2005.
- [34] “Rimonabant,” *Wikipédia*. 09-Sep-2016.
- [35] “Therapeutic Areas,” *GW Pharmaceuticals, plc*, 23-Sep-2016. [Online]. Available: <https://www.gwpharm.com/products-pipeline/research-trials/therapeutic-areas>. [Accessed: 11-Jul-2017].
- [36] P. A. NORML deputy director, “Emerging clinical application for cannabis and cannabinoids - 7 edition.” 06-Jan-2016.
- [37] O. Devinsky *et al.*, “Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial,” *Lancet Neurol.*, vol. 15, no. 3, pp. 270–278, Mar. 2016.
- [38] le quotidien du pharmacien, “le cannabidiol, un espoir pour réduire les crises dans l’épilepsie réfractaire,” p. 29, 24-Apr-2017.
- [39] A. Bilkei-Gorzo *et al.*, “A chronic low dose of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) restores cognitive function in old mice,” *Nat. Med.*, vol. advance online publication, May 2017.
- [40] Inserm, “la Douleur,” mai-2016. [Online]. Available: <https://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/douleur>. [Accessed: 06-Sep-2017].
- [41] H. A. de Santé, “Service évaluation économique et santé publique,” *Strat. Thérapeutiques*, vol. 28, 2011.
- [42] H. Breivik, B. Collett, V. Ventafridda, R. Cohen, and D. Gallacher, “Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment,” *Eur. J. Pain*, vol. 10, no. 4, pp. 287–287, 2006.
- [43] Cerveau et Psycho, “les douleurs chroniques - les traitements qui marchent,” n°85, février-2017.
- [44] J.-F. Payen, *Bases physiopathologiques et évaluation de la douleur (65)*. 2002.
- [45] “nociception.” .
- [46] J. Desroches, “Rôle et implication du système cannabinoïde dans la modulation périphérique de la douleur inflammatoire et neuropathique,” 2014.
- [47] “medocantalgiques.pdf.” .
- [48] S. Rostagno, “Les douleurs neuropathiques (1): définition, épidémiologie et physiopathologie,” *ActuKine.com - Actualité de la Kinésithérapie et de la Physiothérapie*. [Online]. Available: http://www.actukine.com/Les-douleurs-neuropathiques-1-definition-epidemiologie-et-physiopathologie_a4679.html. [Accessed: 17-Oct-2017].
- [49] “Douleur de l’adulte - Prise en charge - VIDAL Evidal.” [Online]. Available: https://evidal.vidal.fr/recos/details/1775/douleur_de_l_adulte/prise_en_charge. [Accessed: 16-Oct-2017].
- [50] P. Beaulieu, *Pharmacologie de la douleur*. PUM, 2005.

- [51] “Effets des cannabinoïdes sur l’organisme |,” *UFCM*, 24-Apr-2011. [Online]. Available: <http://ufcmed.org/medical/effets-cannabinoïdes-organisme/>. [Accessed: 19-Oct-2017].
- [52] Roger G. Pertwee, “Cannabinoids Réceptors and pain,” *Prog. Neurobiol.*, février 2000.
- [53] W. J. Martin, S. L. Patrick, P. O. Coffin, K. Tsou, and J. M. Walker, “An examination of the central sites of action of cannabinoid-induced antinociception in the rat,” *Life Sci.*, vol. 56, no. 23–24, pp. 2103–2109, 1995.
- [54] clinique antidouleur de Montréal, “Les cannabinoïdes pour soulager la douleur.” 2011.
- [55] “McGill University - Continuing Professional Development (CPD) - - Dr Mark A. Ware, MBBS MRCP(UK) MSc
 - Compréhension des utilisations thérapeutiques des cannabinoïdes dans la gestion de la douleur et de symptôme.” [Online]. Available: <http://cme.mcgill.ca/php/hom.php?token=1b28a631-ded3-45fe-f60e-3671fcbf0ae4&id=1009>. [Accessed: 23-Oct-2017].
- [56] “La fibromyalgie, qu’est-ce que c’est ?,” *Allo docteurs*, 15-Apr-2013. [Online]. Available: http://www.allodocteurs.fr/j-ai-mal/aux-muscles/fibromyalgie/la-fibromyalgie-qu-039-est-ce-que-c-039-est_10081.html. [Accessed: 24-Oct-2017].
- [57] R. Q. Skrabek, L. Galimova, K. Ethans, and D. Perry, “Nabilone for the Treatment of Pain in Fibromyalgia,” *J. Pain*, vol. 9, no. 2, pp. 164–173, Feb. 2008.
- [58] SFETD (société française d’étude et de traitement de la douleur, “Questionnaire de mesure de l’Impact de la Fibromyalgie (FIQ).” .
- [59] K. B. Svendsen, “Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial,” *BMJ*, vol. 329, no. 7460, pp. 253–0, Jul. 2004.
- [60] M. A. Ware *et al.*, “Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial,” *CMAJ Can. Med. Assoc. J.*, vol. 182, no. 14, pp. E694–E701, Oct. 2010.
- [61] S. Narang *et al.*, “Efficacy of Dronabinol as an Adjuvant Treatment for Chronic Pain Patients on Opioid Therapy,” *J. Pain*, vol. 9, no. 3, pp. 254–264, Mar. 2008.
- [62] observatoire français des drogues et des toxicomanies, “Le décès par surdosage.” Sep-2016.
- [63] A. Reiman, M. Welty, and P. Solomon, “Cannabis as a Substitute for Opioid-Based Pain Medication: Patient Self-Report,” *Cannabis Cannabinoid Res.*, vol. 2, no. 1, pp. 160–166, Jun. 2017.
- [64] ANSM, “Arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants.” 08-Nov-2015.
- [65] OFDT, “Cannabis - Synthèse des connaissances -.” [Online]. Available: <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/cannabis/>. [Accessed: 02-Nov-2017].

- [66] le Moniteur des pharmacies, “Le Cannabis thérapeutique, il ne soigne pas les réticences,” *7 Novembre 2015*, no. 3102, p. 30.
- [67] ANSM, “Formulaire de demande d’une ATU nominative.” .
- [68] “Le Cannabis Médical et sa législation en France |,” *UFCM*, 05-Dec-2009. [Online]. Available: <http://ufcmed.org/cannabis-medical/histoire-legislation/le-cannabis-medical-et-sa-legislation-en-france/>. [Accessed: 02-Nov-2017].
- [69] “Arrêté du 31 mars 2017 modifiant l’arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants | Legifrance.” [Online]. Available: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/3/31/AFSP1710288A/jo/texte>. [Accessed: 02-Nov-2017].
- [70] “Le dico des drogues - Cannabis de synthèse (Spice),” *Drogues Info Service*. [Online]. Available: <http://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Le-dico-des-drogues/Cannabis-de-synthese-Spice>. [Accessed: 02-Nov-2017].
- [71] “Medical cannabis,” *Wikipedia*. 15-Nov-2017.
- [72] le quotidien du pharmacien, “Le cannabis médical autorisé en Allemagne,” *3320*, 26-Jan-2017.
- [73] “Cannabis Varieties,” *Bedrocan International*. .
- [74] gouvernement du canada, “Réglement sur la marijuana à des fins médicales - 2013.” juin-2015.
- [75] S. Canada and S. Canada, “Comment accéder de cannabis à des fins médicales à partir d’un producteur autorisé,” *aem*, 27-Nov-2013. [Online]. Available: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/usage-marijuana-fins-medicales/comment-acceder-cannabis-fins-medicales-partir-producteur-autorise.html>. [Accessed: 15-Nov-2017].
- [76] “CanniMed Medical Portal.” [Online]. Available: <http://medical.cannimed.ca/index.php>. [Accessed: 15-Nov-2017].
- [77] “Première mondiale : lancement d’un registre québécois pour les utilisateurs de cannabis médical | Registre Cannabis Québec.” [Online]. Available: <https://registrecannabisquebec.com/fr/premiere-mondiale-lancement-dun-registre-quebecois-pour-les-utilisateurs-de-cannabis-medical>. [Accessed: 06-Nov-2017].
- [78] Ivana Obradovic, “Actualité de la régulation du cannabis aux Etats-Unis.” Mar-2017.
- [79] Le Quotidien du Pharmacien n° 3327, “Les pharmaciens sont prêts,” *Le Quotidien du Pharmacien*, février-2017. [Online]. Available: https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite/article/2017/02/20/les-pharmaciens-sont-prets-_264550. [Accessed: 13-Nov-2017].

Annexes

Annexe n° 1 : Etudes cliniques utilisant des cannabinoïdes dans le traitement de la douleur chronique [13]

Auteurs	Année	Sujets	Type d'étude	Traitement	Critères étudiés	Résultats
Beaulieu ¹¹	2006	41 patients avec douleurs postopératoires	Etude randomisée double aveugle avec placebo	Nabilone 1 ou 2 mg versus kétoprofène 50 mg ou placebo 3 doses en 24 h	Quantité de morphine utilisée – scores de douleur au repos et au mouvement	Aucune différence entre les groupes sauf pour scores de douleur augmentés avec nabilone 2 mg ; bien toléré
Berlach et coll. ¹²	2006	20 patients avec douleur réfractaire	Rapports de recherche	Nabilone 1 à 4 mg par jour	Scores de douleur – sommeil et nausées	Amélioration générale chez 75% des patients + nausée et sommeil ; bien toléré
Blake et coll. ¹³	2006	58 patients avec polyarthrite rhumatoïde	Etude randomisée, double aveugle, parallèle avec placebo de 5 semaines	Extraits de cannabis (vaporisation) Sativex	Scores de douleur au repos et au mouvement – raideur matinale – qualité de sommeil	Sativex supérieur au placebo pour douleur au repos et au mouvement, qualité de sommeil ; effets secondaires plus fréquents mais faibles à modérés
Holdcroft et coll. ¹⁴	2006	65 patients avec douleurs post-opératoires	Etude avec augmentation des doses	THC 5, 10 et 15 mg+ cannabidiol; une dose orale	Soulagement de la douleur – effets secondaires – intensité de la douleur	THC 5 mg + cannabidiol non efficace mais 10 et 15 mg efficaces ; étude arrêtée à cause d'un effet indésirable grave
Ko et coll. ¹⁵	2006	9 patients avec sclérose en plaques	Cas cliniques	Nabilone 0,2 à 1 mg au coucher	Intensité de la douleur – qualité de la douleur	Amélioration douleur, sommeil, anxiété + diminution utilisation autres analgésiques ; bien toléré
Pinsger et coll. ¹⁶	2006	30 patients avec douleurs chroniques réfractaires musculo-squelettiques	Etude randomisée, double aveugle, croisée, avec placebo, 30 semaines	Nabilone 0,25 à 1 mg par jour	Intensité de la douleur – qualité de vie	Supériorité de la nabilone ; réduction douleur spinale, maux de tête et augmentation qualité de vie
Roberts et coll. ¹⁷	2006	13 patients volontaires avec douleur induite par stimulus thermique cutané	Etude croisée en double aveugle avec placebo	THC 5 mg per os et/ou morphine 0,02 mg/kg i.v.	Scores de douleur avec échelle visuelle analogique pour composante sensitive et affective	Aucun effet du THC ou de la morphine sur les scores de douleur ; effet synergique de l'association THC + morphine sur la composante affective de la douleur
Wade et coll. ¹⁸	2006	137 patients avec sclérose en plaques et mal contrôlés	Etude suite à 10 semaines de placebo ; suivi de 434 jours en moyenne	Extraits de cannabis (vaporisation) Sativex	Scores de douleur – effets secondaires	42% des patients se sont retirés par manque d'efficacité ; utilisation à long terme efficace chez ceux qui ont répondu initialement au traitement ; risques de convulsions
Wissel et coll. ¹⁹	2006	11 patients avec douleur réfractaire associée à spasticité	Etude randomisée, double aveugle ; croisée avec placebo, 9 semaines	Nabilone 1 mg par jour	Scores de douleur – spasticité – fonction motrice – activité quotidienne	Diminution significative douleur avec nabilone ; pas de changement dans spasticité et vie quotidienne ; innocuité rapportée
Abrams et coll. ²⁰	2007	50 patients avec sida et douleurs neuropathiques	Etude randomisée, double aveugle, avec placebo 5 jours	Cannabis fumé (3,56% THC) 3 fois par jour	Intensité de la douleur – hyperalgésie mécanique et thermique – effets secondaires	Diminution significative de la douleur avec THC (34%) versus placebo (17%) ; allodynie mécanique améliorée avec cannabis mais pas hyperalgésie thermique ; pas d'effets secondaires majeurs
Hagenbach et coll. ²¹	2007	25 patients avec lésion de la moelle épinière	Etude ouverte en 3 phases de 6 semaines ; score de spasticité par échelle d'Ashworth	Oral ou rectal THC début 10 mg par jour versus placebo phase 3	Spasticité – fonction pulmonaire – cystomanométrie – humeur	Dose moyenne utilisée de 31 mg (oral) et 43 mg (rectal) ; amélioration significative avec traitement ; effets secondaires : augmentation de la douleur et effets psychologiques

Nurmikko et coll. ²²	2007	125 patients avec douleurs neuropathiques périphériques	Etude randomisée, double aveugle, parallèle avec placebo 5 semaines	Extraits de cannabis (vaporisation) Sativex	Intensité de la douleur – échelle de douleur neuropathique – sommeil	Diminution significative de l'intensité de la douleur, sommeil, score de douleur neuropathique avec Sativex ; effets maintenus à la même dose après un an ; problèmes digestifs et sédation plus fréquents avec Sativex
Wallace et coll. ²³	2007	15 volontaires avec douleur induite par capsaïcine	Etude randomisée, double aveugle, croisée, avec placebo	Cannabis inhalé à 2,4 et 8% de THC	Douleur spontanée – allodynie mécanique – qualité de la douleur – concentrations sanguines de THC	Cannabis inhalé à 4% efficace sur la douleur après 45 min ; douleur augmentée avec 8% et aucun effet avec 2% THC ; corrélation significative entre taux sanguins de THC et diminution de la douleur
Frank et coll. ²⁴	2008	96 patients avec douleurs neuropathiques	Etude randomisée, double aveugle, croisée 14 semaines	Nabilone ad 2 mg (6 semaines) versus dihydrocodéine ad 240 mg (6 semaines)	Intensité de la douleur – anxiété et dépression – effets secondaires	Dihydrocodéine supérieure à nabilone pour scores de douleur (différence de 6 mm sur échelle de 0-100 mm) ; effets secondaires plus fréquents avec nabilone
Skrabek et coll. ²⁵	2008	40 patients avec fibromyalgie	Etude randomisée, double aveugle, avec placebo	Nabilone 0,5 à 2 mg/jour pendant 4 semaines	Intensité de la douleur – qualité de vie	Nabilone a diminué les scores de douleur et d'anxiété à quatre semaines ; plus d'effets secondaires également

Annexe n° 2 : Questionnaire de mesure de l'impact de la fibromyalgie (FIQ révisé) [58]

1- Etes-vous capable de :	Toujours	La plupart du temps	De temps en temps	Jamais
	0	1	2	3
Faire les courses				
Faire la lessive en machine				
Faire à manger				
Faire la vaisselle à la main				
Passer l'aspirateur				
Faire les lits				
Marcher plusieurs centaines de mètres				
Aller voir des amis ou de la famille				
Faire du jardinage				
Conduire une voiture				

⇒ Au cours des 7 derniers jours :

2- Combien de jours vous êtes-vous senti(e) bien ?	0	1	2	3	4	5	6	7
--	---	---	---	---	---	---	---	---

☞ Si vous n'avez pas d'activité professionnelle, notez les activités bénévoles ou qui ont lieu à l'extérieur de la maison

3- Combien de journées de travail avez-vous manqué à cause de votre fibromyalgie ?	0	1	2	3	4	5	6	7			
4- Les jours où vous avez travaillé, les douleurs ou d'autres problèmes liés à votre fibromyalgie vous ont-ils gêné dans votre travail ?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Aucune gêne						gêne très importante				
5- Avez-vous eu des douleurs ?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Aucune douleur						douleurs très fortes				
6- Avez-vous été fatigué(e) ?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Pas du tout fatigué(e)						extrêmement fatigué(e)				
7- Comment vous êtes-vous senti(e) le matin au réveil ?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Tout à fait reposé(e) au réveil						extrêmement fatigué(e) au réveil				
8- Vous êtes-vous senti(e) raide ?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Pas du tout raide						extrêmement raide				
9- Vous êtes-vous senti(e) tendu(e) ou inquiet(e) ?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Pas du tout tendu(e)						extrêmement tendu(e)				
10- Vous êtes-vous senti(e) déprimé(e) ?	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Pas du tout déprimé(e)						extrêmement déprimé(e)				

Annexe n° 3 : Tableau comparant la toxicité générale du cannabis avec celle d'autres psychotropes [16]

Manifestations	Cannabis	Nicotine (tabac)	Cafeine	Alcool	Cocaïne	Héroïne
Modification du sommeil	Oui En cours d'intoxication En cours de sevrage	Oui En cours de sevrage	Oui En cours d'intoxication En cours de sevrage	Oui En cours d'intoxication En cours de sevrage	Oui En cours d'intoxication En cours de sevrage	Oui En cours d'intoxication En cours de sevrage
Troubles de la mémoire	Oui En cours d'intoxication et lors d'un usage chronique	Oui En cours de sevrage	Non	Oui En cours d'intoxication et lors d'un usage chronique	Non	Oui En cours d'intoxication
Anxiété	Oui En cours d'intoxication En cours de sevrage	Oui En cours de sevrage	Oui En cours d'intoxication En cours de sevrage	Oui En cours d'intoxication En cours de sevrage	Oui En cours d'intoxication En cours de sevrage	Oui En cours de sevrage
Troubles de l'humeur	Oui En cours de sevrage	Oui En cours de sevrage	Oui En cours d'intoxication En cours de sevrage	Oui En cours d'intoxication En cours de sevrage	Oui En cours d'intoxication	Oui En cours d'intoxication En cours de sevrage
Troubles psychotiques	Oui En cours d'intoxication	Non	Non	Oui En cours d'intoxication En cours de sevrage	Oui En cours d'intoxication	Oui En cours d'intoxication
Risques d'abus et pouvoir toxicomanogène	Modérés	Élevés	Faibles	Élevés	Très élevés	Très élevés
Tolérance	Faible	Modérée	Faible	Élevée	Très élevée	Très élevée
Dépendance psychologique	Modérée	Très élevée	Faible	Très élevée	Très élevée	Très élevée
Dépendance physique	Faible	Élevée	Faible	Très élevée	Faible	Très élevée
Sevrage	Faible	Très élevé	Faible	Très élevé	Très élevé	Très élevé
Délire	Faible En cours d'intoxication	Faible En cours de surdosage	Faible En cours de surdosage	Modéré En cours d'intoxication En cours de sevrage	Élevé En cours d'intoxication	Modéré En cours d'intoxication
Risque de surdosage	Faible	Faible	Faible	Modéré	Élevé	Très élevé
Risque d'intoxication mortelle	Faible	Faible	Faible	Modéré	Élevé	Très élevé
Dose mortelle (fonction de la tolérance et de la durée de l'épisode de consommation)	Grande marge de sécurité Indice thérapeutique 40 000 (une dose moyenne se situe entre 5 et 20 mg de THC)	60 mg (le fumeur absorbe en moyenne 1 à 2 mg de nicotine par cigarette)	3 à 10 g (1 tasse de café correspond en moyenne à 100 mg de caféine)	400 mg / 100 ml de sang (1 consommation standard chez un homme de 80 kg ou 175 lbs correspond à une alcoolémie de 25 mg ‰)	≥ 1,4 g (1 ligne de cocaïne équivaut approximativement à 25 mg)	100 mg à 5 g à cause du phénomène de tolérance acquise (1 dose moyenne correspond à environ 20 mg)
Effets néfastes sur le fœtus en cas d'exposition pendant la grossesse						
Consommation modérée	Faibles	Faibles	Faibles	Faibles	Faibles	Faibles
Consommation forte	Modérés	Modérés	Modérés	Très élevés	Très élevés	Très élevés

ABSTRACT

« The place of medical cannabis for chronic pain's treatment, on the road to its medical recognition ? »

The discovery of the endocannabinoid system in the 1990s has opened the way for medical cannabis. Three cannabinoid medicines are currently available in some countries for specific therapeutic indications : spastic pain of multiple sclerosis, chemotherapy-induced nausea and vomiting and anorexia in patients with HIV. The research progress and new therapeutic applications are growing, especially for chronic pain's treatment. A large part of the population is affected with this pathology and cannabinoid's use in chronic pain's treatment has given important results in several preclinical and clinical studies. While in some countries such as Canada or United states, drugs derived from cannabis are available with a prescription in pharmacy for over 15 years, France appears to be lagging behind. However, French people say themselves to be ready to use cannabis-based medication if needed. These new treatments seem to be promising; however medical cannabis has still to overcome the political barrier which slows down its medical recognition.

KEYWORDS : medical cannabis, cannabinoid, endocannabinoid system, chronic pain, cannabinoid medicines.

RÉSUMÉ

La découverte du système endocannabinoïde dans les années 90 a ouvert la voie au cannabis thérapeutique. Trois médicaments à base de cannabinoïdes sont actuellement disponibles dans certains pays pour traiter des pathologies aux indications précises : douleurs spastiques de la sclérose en plaque, nausées et vomissements chimio-induits (NVCi) et anorexie chez des personnes atteintes du VIH. La recherche avance, et d'autres usages thérapeutiques se développent : en particulier dans le traitement des douleurs chroniques. Une grande partie de la population est touchée par cette pathologie, et l'utilisation des cannabinoïdes dans le traitement des douleurs chroniques a donné des résultats prometteurs dans plusieurs études précliniques et cliniques. Alors que dans certains pays tels que le Canada ou les Etats-Unis, les médicaments à base de cannabis sont disponibles sur ordonnance et en pharmacie depuis plus de quinze ans, la France elle, accumule les retards. Pourtant les Français se disent prêts à utiliser des médicaments à base de cannabis s'ils en avaient le besoin. Si ces nouveaux traitements semblent promis à un bel avenir, le cannabis thérapeutique doit encore s'affranchir des contraintes politiques qui freinent sa reconnaissance médicale.

MOTS-CLÉS : cannabis thérapeutique, cannabinoïdes, système endocannabinoïde, douleurs chroniques, médicaments à base de cannabis.

DISCIPLINE : Pharmacologie

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R.

Université de Bordeaux
UFR des Sciences Pharmaceutiques
146 rue Léo Saignat
33076 Bordeaux cedex