



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

Anne CRIQUET

née le 6 octobre 1989 à Quimper

**Usage thérapeutique
du cannabis en France :
cas particulier du
Sativex®**

Thèse soutenue à Rennes

le 16 Juin 2016

devant le jury composé de :

Michèle DAVID

Maître de Conférences à l'UFR Pharmacie de l'Université
de Rennes 1

Présidente de jury

Lydie SPARFEL-BERLIVET

Professeur à l'UFR Pharmacie de l'Université de Rennes 1
Directrice de thèse

Caroline ANINAT

Maître de Conférences à l'UFR Pharmacie de l'Université
de Rennes 1

Juge

Cécile JUCHAULT

Docteur en Pharmacie à la pharmacie de Cleunay de
Rennes

Juge

Listes des Enseignants-Chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (2015-2016)

Professeurs

BOUSTIE Joël <i>HDR</i>	LE CORRE Pascal <i>HDR</i>
BURGOT Gwenola <i>HDR</i>	LORANT (BOICHOT) Elisabeth <i>HDR</i>
DONNIO Pierre Yves <i>HDR</i>	MOREL Isabelle <i>HDR</i>
FAILI Ahmad <i>HDR</i>	SERGENT Odile <i>HDR</i>
FARDEL Olivier <i>HDR</i>	SPARFEL-BERLIVET Lydie <i>HDR</i>
FELDEN Brice <i>HDR</i>	TOMASI Sophie <i>HDR</i>
GAMBAROTA Giulio <i>HDR</i>	URIAC Philippe <i>HDR</i>
GOUGEON Anne <i>HDR</i>	VAN DE WEGHE Pierre <i>HDR</i>
LAGENTE Vincent <i>HDR</i>	VERNHET Laurent <i>HDR</i>

Professeurs associés

BUREAU Loïc	DAVOUST Noëlle <i>HDR</i>
-------------	---------------------------

Professeurs émérites

CILLARD Josiane <i>HDR</i>	GUILLOUZO André <i>HDR</i>
----------------------------	----------------------------

Maîtres de conférences

ABASQ-PAOFAI Marie-Laurence	GOUAULT Nicolas <i>HDR</i>
ANINAT Caroline <i>HDR</i>	HITTI Eric
AUGAGNEUR Yoann	JEAN Mickaël
BEGRICHE Karima	LECUREUR Valérie <i>HDR</i>
BOUSARGHIN Latifa <i>HDR</i>	LE FERREC Eric
BRANDHONNEUR Nolwenn	LE PABIC Hélène
BRUYERE Arnaud	LEGOUIN-GARGADENNEC Béatrice
BUNETEL Laurence	LOHEZIC-LE DEVEHAT Françoise

CHOLLET-KRUGLER Marylène

COLLIN Xavier

CORBEL Jean-Charles *HDR*

DAVID Michèle *HDR*

DELALANDE Olivier

DELMAIL David

DION Sarah

DOLLO Gilles *HDR*

GILOT David *HDR*

MARTIN-CHOULY Corinne *HDR*

MINET Jacques *HDR*

MOURET-PLEIBER Liza

NOURY Fanny

PINEL-MARIE Marie-Laure

PODECHARD Normand

POTIN Sophie

RENAULT Jacques *HDR*

ROUILLON Astrid

Assistant Hospitalo-Universitaire (AHU)

GICQUEL Thomas

ATER

SMIDA Imen

PASCREAU Gaëtan

SAVARY Camille

ALHARETH Khairallah

Remerciements

J'aimerais remercier les personnes suivantes pour leur participation à ce travail.

A **Michèle David**, pour avoir accepté de présider mon jury.

A **Lydie Sparfel-Berlivet**, pour m'avoir encadrée et conseillée tout au long de ma thèse. Pour votre patience, votre disponibilité et pour m'avoir rassurée quand j'étais prise de doutes, je vous remercie.

A **Caroline Aninat**, pour avoir accepté de faire partie des membres de mon jury de thèse.

A **Cécile Juchault**, pour avoir accepté de faire partie des membres de mon jury de thèse. Merci pour ton appui et toute la motivation que tu m'as apportée depuis que je te connais.

A **Nadine Attal**, pour avoir partagé votre expérience professionnelle et pour le temps que vous m'avez accordé.

J'aimerais également remercier ma famille et mes amis, qui m'ont encouragée tout au long de mes études.

A ma mère **Jeanne**, qui m'a soutenue dans mes choix et qui a toujours su me remotiver (par ses conseils et quelques critiques), tout comme le reste de ma famille **Guillaume**, **Henriette** et **André**.

A mes amis **Yoann**, **Damien**, **Florian**, **Eddy**, **Delphine**, **Gaël**, **Sophie**, **Luc** et bien d'autres, pour ces fous rires dont j'avais (grandement) besoin.

A mes amies de la faculté, **Pauline**, **Gwendoline**, **Sarah**, **Anne**, **Iracema**, mais aussi **Claudie** et **Hélène**, grâce à qui le temps durant nos journées de révisions est passé plus vite.

Mais surtout, à **Simon**, qui a su faire preuve de patience et me supporter au quotidien. Tu m'as redonné confiance en moi quand j'en avais le plus besoin, merci pour tout ça. J'ai hâte de commencer cette nouvelle étape avec toi.

Merci à tous !

Table des Matières

Table des Annexes.....	8
Table des Illustrations.....	9
Table des Tableaux.....	10
Liste des Abréviations.....	11
Lexique.....	13
Lexique Botanique.....	18
Introduction.....	20
PARTIE I : L'ACTION COMPLEXE DU CANNABIS ET DE SON SYSTEME ENDOGENE..	22
I. Le <i>Cannabis sativa</i> L.....	23
A. <i>Rappels botaniques</i>	23
1) Classification.....	23
2) Description de la plante.....	24
3) Origine, habitat et culture.....	26
B. <i>Utilisations</i>	27
1) Utilisation comme psychotrope.....	27
2) Utilisation en industrie.....	28
3) Autres.....	28
C. <i>La composition chimique</i>	28
1) Les cannabinoïdes.....	28
2) Les autres composés.....	34
II. Les effets sur l'Homme.....	35
A. <i>Fonctions cognitives et psychomotrices</i>	35
1) A court terme.....	35
2) A long terme.....	36
B. <i>Effets somatiques</i>	39
1) A court terme.....	39
2) A long terme.....	40
III. Le système endocannabinoïde.....	43
A. <i>L'exploration du système</i>	43
1) Les récepteurs cannabinoïdes.....	43
2) Les ligands.....	46
3) Les mécanismes de transduction.....	49
B. <i>Les fonctions du système</i>	53
1) Effets sur la neurotransmission.....	53
2) Effets au niveau cellulaire.....	53
3) Conséquences sur l'organisme.....	54

PARTIE II : L'USAGE THERAPEUTHIQUE DU CANNABIS	56
I. Historique.....	57
A. <i>Les premières grandes civilisations</i>	57
1) La Chine	57
2) L'Inde.....	58
3) Autres.....	59
B. <i>L'évolution en Occident</i>	59
II. Les Stratégies thérapeutiques.....	63
A. <i>Les cannabinoïdes synthétiques</i>	63
1) Les agonistes synthétiques	63
2) Les antagonistes synthétiques.....	66
B. <i>Les applications thérapeutiques</i>	67
1) La douleur.....	67
2) Les pathologies neurologiques.....	74
3) La stimulation de l'appétit et le traitement des nausées et vomissements.....	79
4) Les cellules immunitaires et tumorales.....	82
5) Autres.....	83
III. Les médicaments	84
A. <i>Premiers médicaments</i>	84
B. <i>Les thérapeutiques actuelles</i>	85
1) Le Marinol®	86
2) Le Sativex®	91
3) Autres.....	97
IV. Les perspectives de recherche	98
A. <i>L'amélioration du rapport bénéfice/risque</i>	99
B. <i>La potentialisation du système endocannabinoïde</i>	100
1) Action sur la recapture et le métabolisme des endocannabinoïdes	101
2) Renforcement de l'effet des endocannabinoïdes	102
3) Action sur les récepteurs cannabinoïdes.....	103
C. <i>Un retour au naturel</i>	103
PARTIE III : LES MEDICAMENTS DERIVES DU CANNABIS EN FRANCE	104
I. Etat des lieux en France.....	105
A. <i>En terme juridique</i>	105
1) L'image d'une drogue difficile à oublier	105
2) L'évolution des possibilités avec la législation.....	111
B. <i>En terme thérapeutique</i>	112
1) Les risques pour la santé.....	112
2) Le potentiel de cette nouvelle stratégie	116

II. Cas du Sativex®	117
A. <i>La place du Sativex® dans la prise en charge de la sclérose en plaques</i>	118
1) Besoin d'un nouveau traitement	118
2) L'efficacité.....	119
3) La tolérance et l'innocuité	123
4) L'avis de la commission de transparence	125
B. <i>La situation actuelle</i>	126
1) Retard de la mise sur le marché.....	126
2) L'organisation en pharmacie d'officine	128
C. <i>Comparaison aux autres traitements</i>	130
1) Les traitements déjà disponibles.....	130
2) Le Sativex®	135
3) Analyse.....	136
Conclusion	138
Annexes	141
Bibliographie	157

Table des Annexes

Annexe 1 - <i>L'Angiosperms Phylogeny Group de 2009 (APGIII)</i>	141
Annexe 2 - <i>Définition d'Abus et de Dépendance DSM-IV</i>	142
Annexe 3 - <i>« Gate control theory »</i>	143
Annexe 4 - <i>Contrôles inhibiteurs diffus induits par la nociception</i>	144
Annexe 5 - <i>Tableau comparatif des cannabinoïdes et des opioïdes dans le cadre de la prise en charge de la douleur</i>	145
Annexe 6 - <i>Formulaire d'ATU_N, mis à jour en décembre 2015</i>	146
Annexe 7 - <i>Classification ATC (Anatomique, Thérapeutique et Chimique)</i>	147
Annexe 8 - <i>Fiche patient sur le Sativex®</i>	148
Annexe 9 - <i>Test CAST</i>	150
Annexe 10 - <i>Article R5132-86, modifié par Décret n°2013-473 du 5 juin 2013 - art. 1</i>	151
Annexe 11 - <i>Questionnaire au docteur ATTAL Nadine</i>	152
Annexe 12 - <i>Echelles de mesure de la spasticité</i>	154

Table des Illustrations

Figure 1 - <i>Illustration botanique de Cannabis sativa L.</i>	25
Figure 2 - <i>Concentrations en Δ^9-THC et effets « ressentis » par le sujet en fonction du temps, après consommation d'un joint contenant 9 mg de Δ^9-THC</i>	32
Figure 3 - <i>Structures moléculaires des récepteurs CB₁ et CB₂</i>	44
Figure 4 - <i>Répartition des récepteurs CB₁ et CB₂ dans l'organisme en fonction du % en ARNm correspondant retrouvé</i>	46
Figure 5 - <i>Les voies de signalisation déclenchées par les cannabinoïdes</i>	52
Figure 6 - <i>Propagande « anti-cannabis »</i>	61
Figure 7 - <i>Illustration simplifiée de la transmission de la douleur</i>	69
Figure 8 - <i>Rôle des cannabinoïde dans la modulation de la douleur</i>	71
Figure 9 - <i>Mode d'action des cannabinoïdes dans la médiation neuronale</i>	77
Figure 10 - <i>Préparation de cannabis, distribuée par Parke Davis & Co</i>	85
Figure 11 - <i>Marinol® (Dronabinol)</i>	90
Figure 12 - <i>Sativex® (Δ^9-THC+CBD)</i>	96
Figure 13 - <i>État des législations sur l'usage et la détention du cannabis au sein de l'Union Européenne des 27 (au 1er août 2012)</i>	109

Table des Tableaux

Tableau 1 - Répartition des récepteurs CB_1 au niveau du SN et les symptômes associés à leur activation	45
Tableau 2 - Comparaison de l'affinité des agonistes non sélectifs synthétiques avec celle du Δ^9 -THC pour les récepteurs cannabinoïdes	64
Tableau 3 - Schéma de titration du Sativex®.....	96
Tableau 4 - Molécules prometteuses ciblant le métabolisme et /ou la recapture des endocannabinoïdes	101
Tableau 5 - Estimation du nombre de consommateurs de substances psychoactives en France métropolitaine parmi les 11-75 ans en 2014	106
Tableau 6 - Caractéristiques des antispastiques par voie orale, indiqués dans le traitement des spasticités diffuses	132
Tableau 7 - Caractéristiques des antispastiques indiqués dans le traitement des spasticités permanentes et rebelles, après échec des traitements par voie orale	133
Tableau 8 - Caractéristiques des antispastiques indiqués dans le traitement des spasticités focales, avec un retentissement fonctionnel.....	134
Tableau 9 - Caractéristiques du Sativex®, indiqué dans le traitement des symptômes liés à la spasticité sévère à modérée due à une SEP, après échec des traitements initiaux.....	135

Liste des Abréviations

2-AG : 2-Arachidonoylglycérol

5-HT : Sérotonine

(Δ^9 -)THC : (Δ^9 -)tétrahydrocannabinol

11-OH- Δ^9 -THC : 11-hydroxy-tétrahydrocannabinol

AAE : Acide Aminé Excitateur

AC : Adénylate Cyclase

AEA : Anandamide

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMPc : Adénosine Monophosphate cyclique

ANSM : Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé

(A)SMR : (Amélioration du) Service Médical Rendu

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation (**ATU_C** : de Cohorte, **ATU_N** : Nominative)

CAST : *Cannabis Abuse Screening Test*

CBD : Cannabidiol

CBN : Cannabinol

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

COX : Cyclooxygénase

Dop : Dopamine

EI : Effet Indésirable

FAAH : *Fatty Acid Amino Hydrolase*

FDA : *Food and Drug Administration*

GABA : Acide Gamma Amino-Butyrique

HAS : Haute Autorité de Santé

IMC : Indice de Masse Corporelle

K_{IR} : Canal Potassique de la Rectification Entrante

LID : Dyskinésie Induite par la Lévodopa

MAGL : *MonoAcylGlycérol Lipase*

MAPK : Protéine Kinase activée par des Agents Mitogènes

ME : Moelle Epinière

Nad : Noradrénaline

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

NRM : Noyau Raphé Magnus

NRS : *Numerical Rating Scale*

NT : Neurotransmetteur

N/V : Nausées et Vomissements

PKA : Protéine Kinase A

PLCb : Phospholipase Cb

RVM : Bulbe Rostroventromédian

SEP : Sclérose En Plaques

SGPA : Substance Grise PériAqueducal

SN : Système Nerveux (**SNC** : Central, **SNP** : Périphérique)

SP : Substance P

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VR ou **TRPV** : *Transient Receptor Potential Vanilloid*

Lexique

A

Site Allostérique : site sur lequel se lie une molécule effectrice, modifiant ainsi les conditions de fixation d'une autre molécule, en un autre site distant.

Autorisation de Mise sur le Marché : autorisation nationale ou européenne délivrée à un titulaire responsable de la commercialisation après évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité d'une spécialité pharmaceutique. Ce document officiel est constitué d'une décision et d'annexes (résumé des caractéristiques du produit, notice, étiquetage...). (Art. L.5121-8 du Code de la Santé Publique).

Réaction Anaphylactoïde : réaction d'hypersensibilité non allergique (sans intervention d'anticorps type IgE).

Anorexigène : se dit d'une substance capable d'inhiber ou de diminuer l'appétit.

Apathie : état d'indifférence à l'émotion, à la motivation ou à la passion.

Apoptose : suicide cellulaire ou mort cellulaire programmée.

Ataxie : incoordination des mouvements due à une atteinte du système nerveux central sans atteinte de la force musculaire.

Autorisation Temporaire d'Utilisation : en France, l'utilisation exceptionnelle de spécialités pharmaceutiques ne bénéficiant pas d'une autorisation de mise sur le marché et ne faisant pas l'objet d'un essai clinique, est conditionnée par l'obtention préalable d'une autorisation délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, sous les conditions suivantes :

- les spécialités sont destinées à traiter, prévenir ou diagnostiquer des maladies graves ou rares ;
- il n'existe pas de traitement approprié ;
- leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques.

ATU de cohorte : concerne des médicaments dont l'efficacité et la sécurité d'emploi sont fortement présumées, et s'adresse à un groupe ou un sous-groupe de patients, traité et surveillés suivant des critères parfaitement définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information. Elle est délivrée à la demande d'un titulaire des droits d'exploitation, qui s'engage à déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché dans un délai fixé.

ATU nominative : s'adresse à un seul patient nommément désigné et ne pouvant participer à une recherche biomédicale et concerne des médicaments dont le rapport efficacité/sécurité est présumé favorable pour ces patients au vu des données disponibles. Elle est délivrée à la demande et sous la responsabilité du médecin prescripteur dès lors que le médicament est susceptible de présenter un bénéfice pour ce patient.

B

Béribéri : maladie provoquée par une déficience en vitamine B₁, engendrant des troubles neurologiques et une insuffisance cardiaque.

C

Cachexie : affaiblissement profond de l'organisme, lié à une dénutrition très importante.

Cannabisme : usage du cannabis.

Catatonie : état psychique et moteur, caractérisé par un refus systématique de toute situation, une passivité et une raideur corporelle généralisée, pouvant être associé à une hypersalivation ou des sueurs.

Clonus : série de contractions rapides rythmiques et involontaires, considérées comme des spasmes, dues à l'étirement de certains muscles.

Contrôlée : se dit d'une étude où le groupe expérimental est comparé à un groupe-témoin (qui prend soit un traitement inactif, soit un traitement de référence).

D

Delirium tremens : état d'agitation avec fièvre, tremblements, provoqué par le sevrage (alcoolisme,...).

Double aveugle : afin de supprimer tout jugement a priori, ni les sujets, ni les investigateurs d'un essai n'ont connaissance du traitement reçu.

Douleur paroxystique : exagération transitoire d'une douleur de fond, habituellement stable et contrôlée par un traitement opioïde adapté.

Dysarthrie : difficulté de la parole, due à une paralysie ou un spasme des muscles responsables de la phonation.

Dysgueusie : erreur dans la perception objective des sensations gustatives.

Dyskinésie : anomalie de l'activité musculaire se traduisant par la survenue de mouvements anormaux ou par une gêne dans les mouvements volontaires, leur conférant un aspect anormal.

Dyslipidémie : excès de un ou plusieurs lipides présents dans le sang (cholestérol, triglycérides).

Dysphorie : état psychique marqué de sentiments d'insatisfactions, d'ennui...

E

Etude expérimentale : toute étude où l'attribution de l'exposition (ou facteur à évaluer) est fixée par l'investigateur. Seul type d'étude permettant d'établir une relation causale.

préclinique : permet d'évaluer l'efficacité et la toxicité sur l'animal des molécules d'intérêt avant son éventuelle administration à l'Homme.

clinique : étude scientifique réalisée en thérapeutique médicale humaine pour évaluer l'efficacité et la tolérance d'une méthode de diagnostic ou d'un traitement. Etude de la relation de cause à effet entre l'acte médical et l'évolution de l'état de santé.

Excitotoxicité : première étape du processus complexe de l'ischémie cérébrale (lésions tissulaires consécutives à une privation en métabolites énergétiques et en oxygène. L'ischémie entraîne une augmentation de la concentration intracellulaire de calcium, qui met alors en jeu plusieurs cascades enzymatiques aboutissant entre autres à l'inhibition de la synthèse protéique et la production de radicaux libres. Cela aboutit à la destruction de la cellule et donc à la nécrose.

G

GIC : échelle d'auto-évaluation de 7 points représentant la note d'amélioration globale, reflétant la croyance d'un sujet sur l'efficacité du traitement.

Gonorrhée : maladie sexuellement transmissible, inflammation de la muqueuse génitale provoquée par une bactérie.

H

Hypertonie : augmentation exagérée et permanente du tonus musculaire d'un muscle au repos.

Hypotonie : diminution du tonus musculaire, responsable d'un relâchement des muscles.

I

Voie Intrathécale : injection sous l'arachnoïde permettant d'atteindre le liquide céphalo-rachidien, qui diffusera à son tour le produit.

Récepteur Ionotrope : ouvre un canal ionique lors de la liaison avec son ligand.

Ischion : un des trois os constitutifs de l'os iliaque (forme la partie postéro-inférieure).

M

Méta-analyse : permet une analyse plus précise des données en augmentant le nombre de cas étudiés, et d'en tirer une conclusion globale.

Récepteur Métabotrope : change de conformation en réponse à son ligand et induit une cascade de réactions intracellulaires.

MSQoL-54 : mesure multidimensionnelle de la qualité de vie, qui combine deux éléments génériques et spécifiques de la sclérose en plaques. Auto-questionnaire, apportant deux scores sommaires sur la santé physique et mentale.

Multicentrique : se dit d'une étude dont les volontaires proviennent de centres médicaux différents, permettant ainsi un plus grand échantillon et limitant des biais de sélection géographique, climatique ou ethnique.

Mydriase : dilatation physiologique ou pathologique de la pupille.

N

Neurotomie : section chirurgicale d'un nerf.

Non-interventionnelle : recherche dans laquelle tous les actes sont pratiqués et les produits sont utilisés de manière habituelle.

Nystagmus : mouvement d'oscillation involontaire et saccadé du globe oculaire.

O

Orexigène : se dit d'une substance capable de stimuler ou d'augmenter l'appétit.

P

Phase III : étude clinique comparative d'efficacité. Elle compare le traitement soit à un placebo, soit à un traitement de référence.

Phase IV : suivi à long terme d'un traitement alors que celui-ci est autorisé sur le marché. Elle doit permettre de dépister des effets secondaires rares ou des complications tardives.

Prospective : recherche dans laquelle certains éléments ont été définis avant le début de celle-ci : la population qui sera étudiée avec des conditions d'inclusion et d'exclusion, les différents paramètres qui seront analysés, ainsi que les critères de sortie d'essai.

Protide : substance constituée de un ou plusieurs acides aminés, telle que les peptides et les protéines.

Psychométrie : science qui étudie l'ensemble des techniques de mesures pratiquées en psychologie, ainsi que les techniques de validation et d'élaboration de ces mesures.

R

Randomisée : se dit d'une étude dont la répartition entre le groupe-contrôle et le groupe-expérimental est faite de manière aléatoire.

S

Sibilant : qui produit un sifflement.

Spasme : contraction involontaire et de courte durées des fibres musculaires.

T

Ténotomie : section chirurgicale d'un tendon.

Lexique Botanique

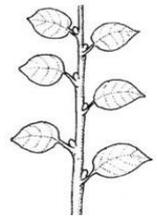
A

Akène : fruit sec, indéhiscant, dont la graine unique n'est pas soudée à son enveloppe.

Alterne : se dit lorsque les feuilles situées de chaque côté d'une tige ne sont pas l'une en face de l'autre.

Angiosperme : plante à ovules protégés par des ovaires.

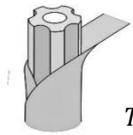
Apétale : fleur sans véritable corolle, sans pétale.



Feuilles alternes

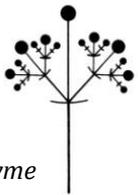
C

Cannelé : caractérisé par l'alternance, sur sa longueur, de côtes (cannelures) et de sillons.



Tige cannelée

Cyme : type d'inflorescence formée d'un axe principal qui porte une fleur terminale et dont partent un ou plusieurs axes secondaires, également terminés par une fleur, qui se ramifient à leur tour de telle sorte que l'ensemble des axes arrive à la même hauteur.



Cyme

D

Dioïque : qualifie les espèces où les fleurs mâles et les fleurs femelles sont portées par des individus différents.

E

Etamine : organe mâle d'une fleur.

F

Foliacé : présentant un aspect similaire à celui d'une feuille.

Foliole : partie élémentaire indépendante d'une feuille composée, présentant elle-même l'aspect d'une feuille.

H

Herbacé : présentant les caractères de l'herbe, non ligneux.

I

Inflorescence : disposition des fleurs sur la tige d'une plante.

Indéhiscence : dit d'un fruit qui ne s'ouvre pas spontanément à maturité.

L

Lancéolé : se dit d'une feuille en forme de lance, rétrécie aux extrémités et élargie en partie médiane.



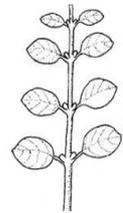
Feuille lancéolée

M

Monoïque : qualifie des espèces où un même individu présente à la fois des fleurs mâles et des fleurs femelles mais séparément.

O

Opposé : se dit de deux feuilles insérées l'une en face de l'autre et à une même hauteur.



Feuilles opposées

P

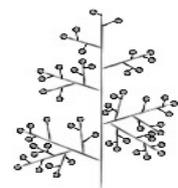
Palmé : se dit d'une feuille présentant plusieurs folioles attachées en un même point à la base du limbe de telle sorte que l'ensemble a une forme de main aux doigts étalés.



Feuille palmée

Panicule : type d'inflorescence indéfinie correspondant à une grappe composée avec deux ou plusieurs fleurs sur chaque pédicelle.

Panicule

**S**

Sépale : pièce florale, habituellement verte, et d'aspect semblable à une feuille.

Spermatophyte : plante à graines, dont la fécondation est indépendante de l'eau.

Sommité fleurie : partie de la plante qui comprend la fleur et est accompagnée de quelques centimètres de tige.

T

Tecteur : se dit d'un poil jouant un rôle dans la protection de la plante, notamment contre la dessiccation (perte d'eau).

Introduction

En Juin 2013, la publication d'un décret dans le code de la santé publique a levé l'interdiction de toutes opérations (fabrication, transport, détention, emploi...) sur les spécialités dérivées du cannabis qui disposent d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France, et a relancé le débat sur leur utilisation.

Le *Cannabis sativa* L. est connu pour ses propriétés psychotropes (recherchées pour un usage récréatif), mais aussi thérapeutiques, exploitées depuis l'antiquité. Elles sont dues à une famille de molécules synthétisée dans la plante : les cannabinoïdes ; dont le Δ^9 -tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), qui est responsable des principaux effets (notamment psychoactifs).

Leurs conséquences sont nombreuses et variables. En les étudiant, un système endocannabinoïde a été mis en évidence, avec des récepteurs spécifiques, localisés au niveau central et périphérique, et des molécules endogènes. De là, une interprétation des mécanismes d'action des cannabinoïdes et de leur impact sur l'organisme a pu être possible.

Après plusieurs recherches, différents médicaments dérivés du cannabis ont vu le jour, dont deux utilisables aujourd'hui en France : le Marinol[®], grâce à une Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative (ATU_N), et le Sativex[®], premier et seul médicament de ce type à avoir une AMM dans notre pays. Malgré cela, ce dernier n'est toujours pas disponible.

L'exploitation de ces médicaments présente-elle un avantage réel dans la thérapeutique actuelle ? Ont-ils leur place en France ?

Pour répondre à ces questions, nous allons dans un premier temps faire un rappel sur la plante et ses composés, et étudier les différents effets des cannabinoïdes ainsi que du système endogène.

Puis, nous nous intéresserons aux applications thérapeutiques possibles, notamment grâce à l'élaboration de molécules synthétiques permettant une meilleure connaissance des mécanismes d'action des cannabinoïdes ainsi que le développement de médicaments.

Enfin, nous ciblerons l'utilisation de ce type de thérapeutique en France, où la législation considère toujours cette plante comme un stupéfiant, et où la barrière entre l'autorisation de médicaments dérivés du cannabis et la légalisation de l'usage thérapeutique de cannabis est difficile à poser.

**PARTIE I : L'ACTION COMPLEXE DU
CANNABIS ET DE SON SYSTEME ENDOGENE**

I. Le *Cannabis sativa* L.

A. Rappels botaniques

1) Classification

Au sein du règne végétal, les plantes sont groupées selon leurs caractères morphologiques, biochimiques, et selon l'appareil reproducteur et le cycle de reproduction.

Le *Cannabis sativa* L. fait parti de la famille des Cannabacées. Le détail de cette classification est le suivant :

- Embranchement : Spermatophytes
- Sous-embranchement : Angiospermes
- Classe : Dicotylédones vraies (supérieures) ou Eucotylédones
- Sous-classe : Rosidées I ou Fabidées
- Ordre : Rosales
- Famille : Cannabacées
- Genre : Cannabis
- Espèce : *Cannabis sativa* L.

Bien qu'il existe différents systèmes de classification, nous avons utilisé l'APGIII (Angiosperms Phylogeny Group de 2009), utilisant la phytogénétique (1) [*Annexe 1*].

L'unique espèce du genre Cannabis a été décrite par Linne en 1753, sous le nom latin de *Cannabis sativa*. Sur le plan génétique, elle n'est pas stable et est très influencée par les conditions écologiques. Certains auteurs distinguent parfois plusieurs variétés différentes de chanvre mais leurs différences morphologiques (taille, coloration, largeur des feuilles...) ne sont pas suffisamment significatives pour les qualifier d'espèces proprement dites, au sens botanique du terme. Le terme de « sous-espèces » est alors utilisé. Trois d'entre elles sont naturelles : *sativa*, *indica* et *ruderalis* ; alors que les autres, très nombreuses, sont des hybrides obtenues par culture.

2) Description de la plante

Le chanvre est une plante herbacée, annuelle, dioïque (parfois monoïque), apétale, qui peut atteindre six mètres de haut.

Au niveau macroscopique, certains éléments sont caractéristiques : la tige, les feuilles et la fleur.

La tige est droite, dressée, cannelée, plus ou moins ramifiée.

Les feuilles sont découpées et palmées en folioles de couleur vert (plus ou moins foncé), de longueur inégale. En revanche, leur morphologie varie selon leur point d'insertion :

- les feuilles à la base de la tige sont opposées en 5 ou 7 segments, parfois 9 ;
- celles au sommet sont alternes, simples et tri-segmentées.

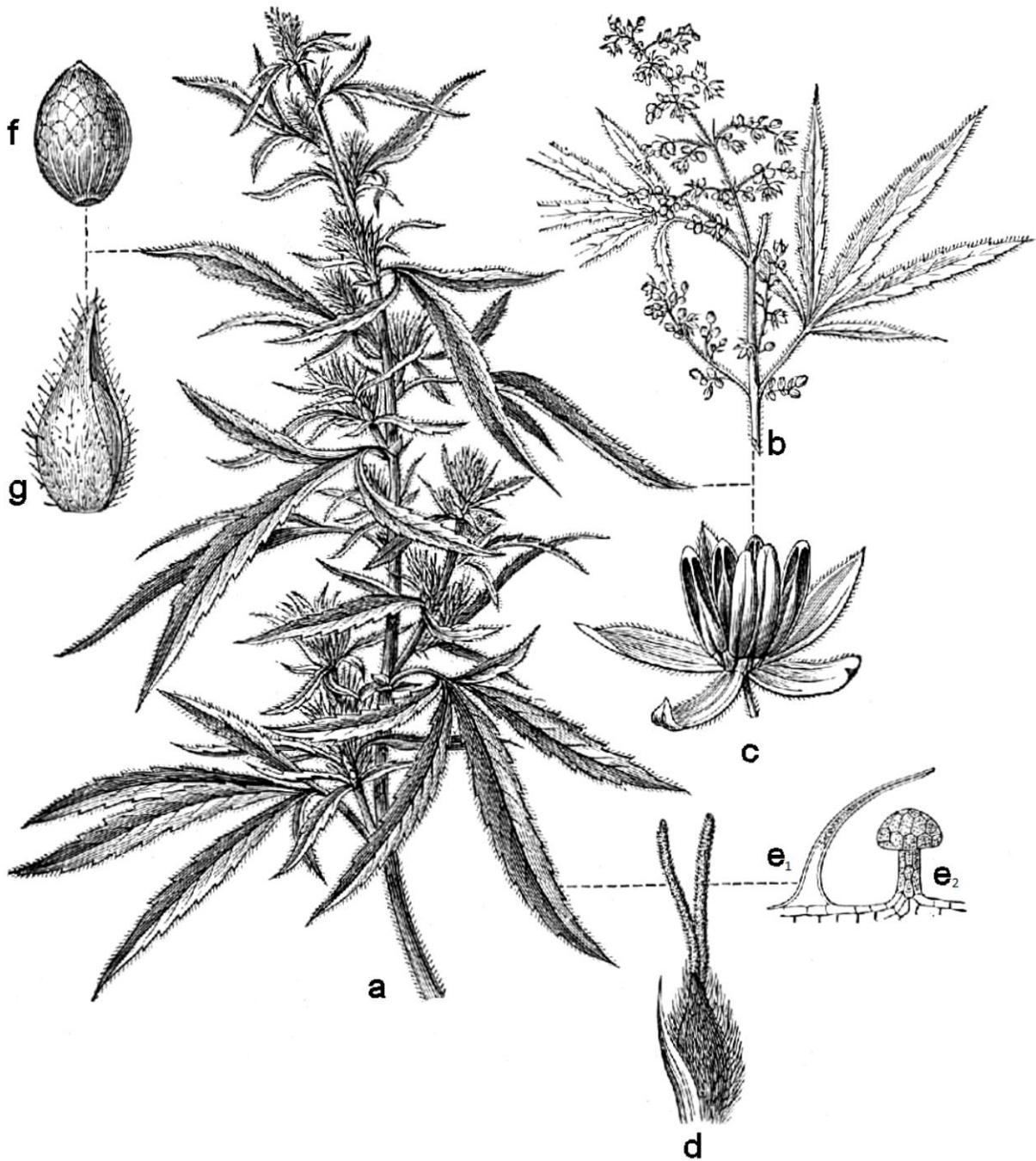
Les segments sont lancéolés et dentés.

Un plant peut être mâle, femelle ou hermaphrodite. Les fleurs mâles sont assemblées en panicules, et composées de 5 sépales et 5 étamines. Elles sont de couleur verte et mesurent environ 3 millimètres. Les fleurs femelles sont groupées en cymes compactes, drues, entremêlées de bractées foliacées.

Le fruit est un akène ovoïde appelé chènevis et ne contient qu'une seule graine.

Sur la plante, particulièrement au niveau des feuilles, se trouve des poils tecteurs unicellulaires, duveteux, à la paroi lisse et dont l'extrémité est recourbée. Certains présentent un renflement à la base, dû à la présence de cystolithes. Ils se recouvrent les uns des autres comme des écailles de poissons.

Des poils sécréteurs sont également présents sur les feuilles et surtout sur les bractées de l'inflorescence femelle. Tous sont terminés par une tête globuleuse, pluricellulaire, qui se détache facilement de son support et dans laquelle s'accumule une résine de couleur orange-acajou et de teneur variable selon l'origine géographique et les pratiques culturales [*Figure 1*].



a - Branche d'une plante femelle
 b - Branche d'une plante mâle
 c - Fleur mâle
 d - Fleur femelle

e₁ - Poils tecteurs
 e₂ - Poils sécréteurs
 f - Graine
 g - Fruit

Figure 1 : Illustration botanique de *Cannabis sativa* L.(2)

(a) Le *Cannabis sativa* var. *sativa* ou Chanvre textile

Il s'agit d'une variété originaire des régions équatoriales, avec des plants pouvant atteindre 3 mètres, d'un vert grisâtre ou brun verdâtre, possédant de longues feuilles fines. La plante est plutôt élancée et fleurit assez tard, vers le mois de décembre. Elle est cultivée en Europe pour ses fibres et pour ses graines oléagineuses.

(b) Le *Cannabis sativa* var. *indica* ou Chanvre indien

Cette plante est originaire de l'Asie centrale, des pentes de l'Himalaya et donc présente une floraison plus avancée (avant l'hiver rigoureux de ces régions), plus petite, plus trapue que la précédente, et ne produit que très peu de fibres. En revanche, elle produit une résine, présente en abondance dans les feuilles et les sommités fleuries. Ce cannabis sera utilisé pour ses propriétés psychotropes.

(c) Le *Cannabis sativa* var. *ruderalis*

Cette plante pousse à l'état sauvage dans les régions de l'Europe de l'Est et de la Russie. C'est une espèce pauvre en principe actif (pas plus de 0,5%) qui est donc destinée à des utilisations textiles. C'est une plante de taille réduite avec de petites feuilles qui ressemblent à celle de la variété *sativa* mais sans branches secondaires, ce qui lui confère un aspect un peu dégarni. Elle est également caractérisée par une floraison précoce et par sa capacité à supporter un climat froid et des conditions difficiles.

3) Origine, habitat et culture

Le *Cannabis sativa* L. provient d'Asie centrale, puis s'est répandu vers la Chine, l'Inde, les Pays-Arabs pour enfin arriver en Europe à l'époque des croisades.

Il a besoin d'un climat chaud et de beaucoup d'ensoleillement. Il pousse dans des sols calcaires et azotés, tout en appréciant pH neutre ou légèrement acide. Dans les pays chauds, le cannabis est plus petit, plus trapu et ne produit que très peu de fibres. Cependant, afin de se protéger de la sécheresse, il produit une résine présente en quantité abondante dans les feuilles et sommités fleuries.

Le cannabis est une plante cosmopolite mais dont la composition en résine et en fibre est différente selon le climat. En effet, sous l'influence du climat chaud et sec des hauts plateaux d'Asie centrale, le chanvre « à fibre » perd de sa vigueur, ses fibres se raccourcissent, deviennent fragiles et poisseuses, impropres à tout usage textile. Une résine suinte des fleurs femelles, des feuilles et des tiges adjacentes : c'est le chanvre « à résine ».

Le mode de culture sera donc différent selon l'élément souhaité, c'est-à-dire la fibre, la graine ou la résine. Pour résumer, un sol lourd et un climat tempéré voire humide, est propice aux fibres alors qu'un terrain sec, la chaleur et le soleil, sont favorables à la formation du principe actif de la plante : le Δ^9 -THC.

Le cannabis se cultive en intérieur comme en extérieur.

Alors que les pieds mâles se cultivent légalement dans certaines régions pour la fabrication industrielle des produits issus du chanvre, les pieds femelles sont cultivées à des fins récréatives.

B. Utilisations

1) Utilisation comme psychotrope

Le cannabis est la drogue la plus consommée en France. Il provoque des effets psychoactifs importants, principalement dus au Δ^9 -THC, recherchés lors de cette consommation récréative.

Il existe trois préparations différentes pouvant être utilisées, obtenues à partir de cannabis :

- la marijuana, constituée de sommités fleuries récoltées directement et séchées ;
- le haschich, une résine produite par les poils sécréteurs ;
- l'huile de cannabis, un liquide visqueux, brun-vert à noirâtre, d'odeur vireuse, isolé à partir de la plante grâce à des solvants. Son contenu en principe actif est plus important.

2) Utilisation en industrie

Le chanvre textile permet la récolte de fibres qui seront utilisées pour la production de tissus, de papiers ou même de cordages pour la marine.

L'huile contenue dans les graines, grâce à sa forte teneur en acides-gras polyinsaturés, est exploitée en cosmétologie. Elle contient également une concentration importante en protides, qui lui permet d'être utilisée dans la constitution d'aliments pour le bétail, les oiseaux ou même comme appâts pour la pêche (3; 4).

En Europe, la culture est autorisée si la concentration en Δ^9 -THC est inférieure à 0,2% (rapportée à la matière sèche) (5).

3) Autres

Le « bhang » (boisson), le « dawamesk » (pâtisserie), le « ganja » ou encore le « kif » sont, quant à eux, des préparations destinées à être mangées (3).

C. La composition chimique

Plusieurs centaines de composés différents ont été isolés à partir de la résine de cannabis, mais les constituants les plus intéressants, sur les plans pharmacologique et toxicologique, sont les cannabinoïdes. Les autres composés sont moins connus et possèdent un intérêt thérapeutique moindre.

1) Les cannabinoïdes

Ce sont des cannabinoïdes dits « naturels » ou phytocannabinoïdes qui seront retrouvés dans la plante. Les chercheurs découvriront plus tard qu'il existe d'autres composés de la même famille déjà présents dans notre organisme.

Théoriquement absents des graines et des tiges, ils sont présents dans les feuilles et se concentrent dans les bractées et la résine. Leur distribution au sein de la plante est différente selon la variété et les climats de culture. Il en existe une soixantaine, classée suivant leur structure.

Ce sont des terpénophénols : constitués de 21 atomes de carbone, d'un atome d'oxygène et sans atome d'azote, contrairement aux autres drogues (6).

En effet, lorsque les chimistes ont recherché le principe actif de la plante, par analogie avec d'autres psychoactifs dérivés des plantes (morphine et cocaïne), ils sont à tort partis sur la piste d'un alcaloïde (7).

(a) Les principaux phytocannabinoïdes

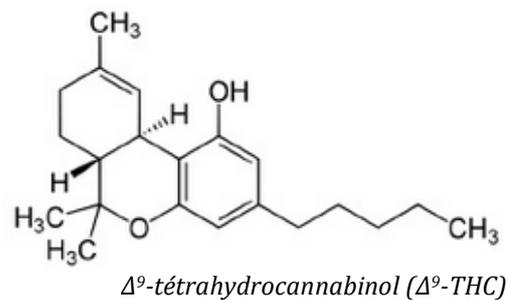
(1) Le Δ^9 -tétrahydrocannabinol

Le Δ^9 -THC est le principe actif responsable des effets pharmacologiques de la plante, en particulier les effets psychoactifs.

Structure chimique.

Sa formule a été identifiée en 1964 par R. Mechoulam et Y. Gaoni (Institut Weismann, Israël).

Isomère actif (L), cette molécule est fragile et s'isomérisse facilement en Δ^8 -THC ou se transforme en cannabinoïde (CBN) et cannabidiol (CBD). Elles sont respectivement, en termes de psychoactivité : légèrement active, très peu active et inactive.



Propriétés physiques.

Le Δ^9 -THC est une molécule très lipophile, donc peu soluble dans l'eau et soluble dans la plupart des solvants organiques.

C'est grâce à cette propriété qu'il est rapidement absorbé dans le flux sanguin (6).

Prenons l'exemple de l'inhalation, qui est la voie principale de consommation du cannabis. Selon la manière de fumer, 15 % à 50 % du Δ^9 -THC présent dans la fumée sera absorbé et passera dans le flux sanguin (8). Le pic plasmatique est atteint en 7 à 10 minutes (9). Ce dernier sera dose-dépendant : suivant la concentration de Δ^9 -THC au départ, les concentrations sanguines maximales peuvent aller de 50 à 300ng/mL (10).

Avec un joint contenant 9 mg de Δ^9 -THC (joint « standard » tel qu'il est défini aux États-Unis par le *National Institute of Drug Abuse*), les concentrations sanguines maximales peuvent atteindre près de 70ng/mL (11) [Figure 2].

Sa demi-vie moyenne est de 96 heures et il faudra plus d'un mois pour en éliminer toute trace de l'organisme après une seule consommation. En effet, sa forte lipophilie entraîne une distribution dans les tissus riches en lipides, dont le cerveau (volume de distribution de 4 à 14 L/kg). Donc, malgré une diminution rapide de la concentration sanguine du Δ^9 -THC, il sera toujours présent dans les tissus adipeux quatre semaines après.

Cette chute de la concentration plasmatique du Δ^9 -THC est bien visible dans notre exemple du joint « standard ». Elle sera alors de l'ordre du ng/mL au bout de deux heures [Figure 2].

Du fait de sa nature lipophile, le Δ^9 -THC franchit, chez la femme enceinte, la barrière foetoplacentaire et est présent dans la circulation sanguine du fœtus. Les concentrations observées dans le sang fœtal sont égales, voire supérieures, à celles observées chez la mère.

Métabolisme et élimination

Le Δ^9 -THC subit un cycle entéro-hépatique. Ce métabolisme oxydatif par les microsomes hépatiques va conduire à différents composés, plus ou moins actifs selon leur structure :

- le 11-hydroxy-tétrahydrocannabinol (11-OH- Δ^9 -THC) possède une activité psychoactive et sera véhiculé dans le sang par l'albumine.
- le 8 β -hydroxy- Δ^9 -tétrahydrocannabinol est également actif, mais sera négligeable du fait de sa rapide dégradation.
- le 8 β ,11-dihydroxy- Δ^9 -tétrahydrocannabinol, le 8 α -hydroxy- Δ^9 -tétrahydrocannabinol ainsi que le 11-nor-9-carboxy- Δ^9 -tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC-COOH) n'auront, quant à eux, aucune activité.

Lorsque le cannabis est consommé par ingestion, la quasi-totalité du Δ^9 -THC est hydroxylée (principalement en 11-OH- Δ^9 -THC) au niveau de la muqueuse intestinale, ce qui se traduit dans le compartiment sanguin par une concentration en 11-OH- Δ^9 -THC supérieure à celle du Δ^9 -THC, contrairement à ce qui est observé lorsque le cannabis est inhalé.

L'élimination des cannabinoïdes s'effectue par différentes voies : digestive, rénale et sudorale. Environ 15 % à 30 % du Δ^9 -THC sanguin sont éliminés dans les urines sous forme de Δ^9 -THC-COOH, tandis que 30 % à 65 % le sont par les selles sous forme de 11-OH- Δ^9 -THC et de Δ^9 -THC-COOH.

En raison de sa forte fixation tissulaire, le Δ^9 -THC est éliminé lentement dans les urines. Chez de gros consommateurs réguliers, le Δ^9 -THC-COOH peut être encore présent dans les urines 27 jours après avoir stoppé leur consommation.

Propriétés pharmacologiques.

La propriété principale du Δ^9 -THC est sa psychoactivité. Son passage rapide de la barrière céphalo-rachidienne, de part sa structure lipophile, lui permet d'agir de manière quasi immédiate. Il exerce alors une activité psychostimulante mais aussi psychodépressive, suivant la dose utilisée. Il agit ainsi en se fixant sur des récepteurs spécifiques centraux. Sa faible toxicité s'explique par la répartition de ces derniers, qui sont peu nombreux dans les zones du cerveau liées aux fonctions vitales (6).

Les effets psychoactifs peuvent être prolongés après la prise. Cela peut être expliqué par l'activité du Δ^9 -THC et de ses métabolites actifs, de leur lipophilie (permettant un stockage dans les tissus lipidiques) ainsi que d'un phénomène de réabsorption (prolongeant leur présence dans l'organisme) (12).

Malgré une concentration plasmatique en Δ^9 -THC très faible au bout de deux heures, les effets ressentis par les patients lors de la consommation d'un joint « standard » persistent jusqu'à 45 à 150 minutes [Figure 2].

L'amplitude des effets sera quant à elle dépendante de la dose consommée et de la concentration sanguine maximale résultante.

Il possède également des effets physiques (dus à la répartition de ses récepteurs dans l'organisme), qui seront détaillés plus tard.

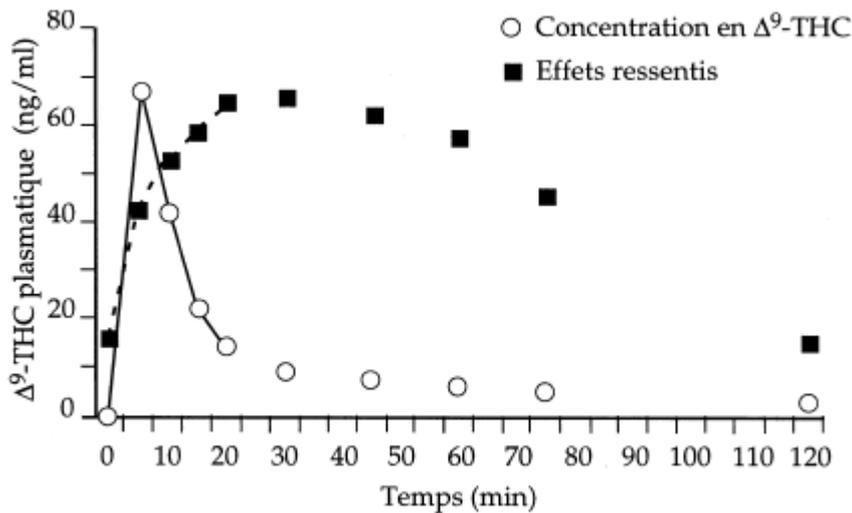


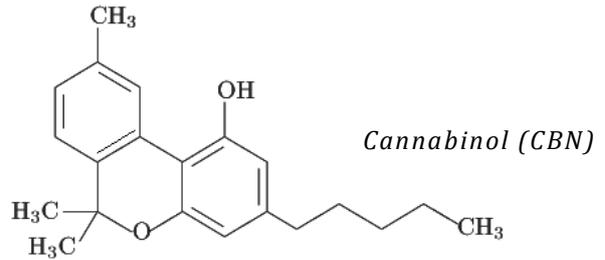
Figure 2 : Concentrations en Δ^9 -THC et effets « ressentis » par le sujet en fonction du temps, après consommation d'un joint contenant 9 mg de Δ^9 -THC (11)

Dosage.

Suivant le contexte, différentes matrices pourront être utilisées pour réaliser ce dosage. Le plus souvent, l'urine, qui permet un dépistage rapide, et le sang, afin d'effectuer une analyse qualitative et quantitative, seront utilisés. Mais des traces de Δ^9 -THC peuvent également être trouvées au niveau des cheveux, de la salive (dans le cas d'une consommation récente) ou dans la sueur (ne présentant que peu d'intérêt car c'est un milieu très exposé à la contamination par l'environnement, qu'il dépend du dernier lavage du sujet et que le Δ^9 -THC n'est que très peu excrété dans la sueur) (6).

(2) Le cannabiniol

Structure chimique

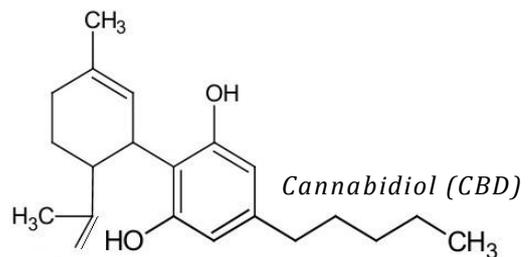


Propriétés pharmacologiques

Le CBN est légèrement psychoactif : il possède un pouvoir 10 fois plus faible que celui du Δ^9 -THC, mais il est tout de même considéré comme sédatif et étourdissant. En faible quantité dans la plante fraîche, sa concentration augmente si on expose le chanvre à la lumière et à l'air (puisque'en effet, le CBN est un produit de dégradation du Δ^9 -THC) (3; 13).

(3) Le cannabidiol

Structure chimique



Propriétés pharmacologiques

Alors que la majorité des effets indésirables (EI) du cannabis sont centraux, le CBD ne possède aucun effet psychoactif. En revanche, il semble inverser ces mêmes effets induits par le Δ^9 -THC. De plus, il présente un large spectre thérapeutique : soulagement de convulsions, de l'inflammation, de l'anxiété mais également neuroprotecteur, myorelaxant, antioxydant, anti-psychotropes à différentes doses. Mais son efficacité sera moindre à celle du Δ^9 -THC de par sa plus faible affinité aux récepteurs cannabinoïdes. L'intérêt sera alors de les associer dans un même produit, comme c'est le cas pour le Sativex® (14).

(b) La biosynthèse des cannabinoïdes

Les ratios des différents cannabinoïdes, caractéristiques d'une variété donnée, sont essentiellement déterminés par des gènes. Mais il existe de nombreux facteurs environnementaux influençant l'évolution de leur biosynthèse comme la lumière, la température ou encore l'humidité.

Ces facteurs peuvent déterminer un profil cannabinique différent en modifiant les systèmes enzymatiques, même si cela ne peut garantir l'accentuation de la production de Δ^9 -THC.

Les cannabinoïdes se transforment tout au long de la biosynthèse et subissent des réactions stratégiques qui déterminent la position de chacun d'entre eux au cours de ce processus. Ils sont sous forme d'acides et ne deviendront psychoactifs qu'après avoir subi une décarboxylation au niveau de la résine lorsqu'elle durcit ou pendant les jours suivants sous l'effet de la chaleur.

La psychoactivité dans son ensemble dépend des ratios des principaux cannabinoïdes : Δ^9 -THC, CBN et CBD (4).

2) Les autres composés

Cette plante produit également des huiles essentielles terpéniques, des flavonoïdes, des sucres et acides gras, des composés azotés (amines, ammoniums,...),... (3; 13).

II. Les effets sur l'Homme

Bien que de nombreux progrès aient été réalisés ces dernières années, il persiste beaucoup de lacunes sur les effets du cannabis sur la santé. Malgré cela, certains symptômes ont pu être associés significativement à la consommation, à court ou long terme, de cannabis et surtout de Δ^9 -THC.

La dispersion des récepteurs aux cannabinoïdes sur plusieurs organes (au niveau périphérique et central) engendre une vaste gamme d'effets pharmacologiques dont certains peuvent présenter un intérêt thérapeutique.

Les symptômes sont dépendants de la quantité de substance et de son mode de consommation, de la fréquence des prises et de la pharmacocinétique des différents composés psychoactifs. A tout cela se rajoute une dernière variable : la différence d'expression d'un individu à un autre (6).

A. Fonctions cognitives et psychomotrices

1) A court terme

Une grande majorité des consommateurs ressent des troubles de la mémoire immédiate, de l'attention, de la coordination et du tonus musculaire (pouvant aller jusqu'à l'ataxie), des perceptions sensorielles, ainsi qu'un allongement du temps de réaction (15; 16). Tout ceci rend toutes tâches complexes et simultanées difficiles à exécuter (conduire une voiture,...).

Ces symptômes sont regroupés sous le terme d'« ivresse cannabique ».

Au niveau du système nerveux central (SNC), des doses faibles produiront des effets stimulateurs et déprimeurs, alors qu'avec des doses élevées, ils seront déprimeurs.

Par exemple, en ne consommant que peu de cannabis, le sujet exprime une relaxation, une euphorie avec une augmentation de l'acuité sensorielle, de la sociabilité et une diminution de l'anxiété.

Alors qu'une dose plus importante induira une augmentation de l'anxiété, une dysphorie, une distorsion sensorielle et des hallucinations, voire une réaction de panique et une psychose toxique aiguë (17).

Certains de ces épisodes délirants ont conduit à des suicides, consécutifs à la prise de cannabis (18).

Etant un dépresseur du système nerveux, le cannabis agit en synergie avec d'autres dépresseurs centraux comme l'alcool ou encore les barbituriques. Les risques sont bien sûr augmentés lors d'une polyconsommation, phénomène de plus en plus observé chez les jeunes.

Au niveau de ce système, certains effets pourraient avoir un potentiel thérapeutique intéressant :

- une diminution de la perception de la douleur et une augmentation de sa tolérance ;
- antinauséeux et antiémétique, avec en parallèle une augmentation de l'appétit (surtout pour le sucré) ;
- anticonvulsivant ;
- antispastique.

Le problème est que ces effets aigus peuvent s'atténuer lors d'une consommation chronique (phénomène de tolérance), voire s'inverser. Il est donc important d'étudier le mécanisme d'action de ces molécules pour vérifier si une utilisation médicale est possible (17).

2) A long terme

Alors que certains effets font l'objet d'un consensus auprès du monde médical, comme l'apparition d'une dépendance, d'une tolérance ainsi que d'états psychotiques ; d'autres regroupent des études contradictoires et font débats, comme les risques de développement de maladies mentales et de schizophrénie.

(a) La tolérance et la dépendance

Il existe un phénomène de tolérance à la plupart des effets aigus. D'où la nécessité pour les consommateurs d'augmenter la dose ou de raccourcir le temps entre deux prises.

Selon la définition du Manuel de Diagnostique et de Statistique des troubles Mentaux, 4^{ème} édition (DSM-IV) (à différencier de l'abus de la substance) [Annexe 2], des dépendances psychologique et physique peuvent se développer.

L'étude et l'analyse de ces critères par des recherches sont complexes, mais la sévérité de la dépendance à une substance peut être examinée en fonction de la quantité, de la fréquence de consommation, ainsi que des effets associés.

La prévalence de la dépendance au cannabis est estimée à moins de 10% (6).

(b) Les troubles psychologiques

Les consommateurs chroniques ressentent des déficiences cognitives, notamment au niveau de la mémoire à court terme et au niveau des compétences mathématiques et verbales (19), un impact sur la motivation ainsi que des difficultés d'apprentissage ; ce qui engendre des problèmes sur les performances et la réussite scolaire ou professionnelle (20). Cependant, il n'a pu être déterminé avec certitude, chez des élèves par exemple, que les problèmes de scolarité n'étaient pas déjà présents (21). Les nouvelles techniques spécifiques d'encéphalographie ont permis la découverte d'un dysfonctionnement au niveau de la capacité à traiter les informations (22).

Lors d'une consommation réellement excessive, un syndrome d'intoxication chronique se met en place, se traduisant par de l'apathie, une dépression et de la confusion (23).

L'apparition d'un état psychotique, dit « psychose cannabique », est alors possible. Il est caractérisé par une réaction de panique, souvent associée à une peur de perdre le contrôle, voire la raison. La personne peut même se mutiler ou attenter à sa vie lors de ces épisodes (18).

Or, ces symptômes ne seraient pas toujours réversibles lors de l'arrêt du cannabis, notamment si la première prise est précoce (23).

Certaines études ont démontré que chez un enfant dont la mère a consommé du cannabis de façon chronique pendant la grossesse, des troubles cognitifs, associés à de l'impulsivité, une mauvaise mémoire, une diminution de la fluidité et de l'apprentissage ; peuvent être présents. De plus, ils peuvent devenir définitifs lors du passage à l'âge scolaire (17).

(c) Le risque de développement de maladies mentales

En plus des conditions vues précédemment dont l'effet du cannabis va dépendre, son activité psychotrope sera également influencée par la structure de la personnalité du consommateur, de son état d'esprit du moment et du contexte d'usage.

Certains chercheurs suspectent l'utilisation chronique de la plante d'aggraver certaines maladies mentales, comme les psychoses, les délires hallucinatoires ou la schizophrénie. Pour d'autres, le cannabis peut les générer.

Les études des conséquences de la prise de forte dose sur le long terme sont peu nombreuses.

(d) Cas particulier de la schizophrénie

La schizophrénie est une maladie du traitement de l'information, impliquant une distractibilité associée à une déficience de la hiérarchisation et des troubles de la mémoire immédiate. Or, les cannabinoïdes agissent sur ces deux phénomènes.

L'hypothèse est que, prise à haute dose, le cannabis pourrait faire basculer dans la schizophrénie des sujets vulnérables. Dans cette optique, la drogue accentue l'intensité de la maladie et la rend plus résistante aux thérapeutiques (18).

Associé à cela, il existe une propension à la consommation de substances psychoactives chez les schizophrènes (alcool, tabac, certains médicaments, cannabis, cocaïne...). Ils présentent un cannabisme 5 fois supérieur à la normale (24) et, 13 à 42 % des schizophrènes ont une consommation abusive ou dépendante au cannabis (6).

B. Effets somatiques

1) A court terme

Bien qu'il n'y ait jamais eu aucun cas de décès déclaré lors d'une intoxication aiguë, des accidents impliquant des enfants ont déjà été relatés, avec une hypotonie et une mydriase, ainsi que rarement des cas de dépression respiratoire et de coma (25).

(a) Le système cardio-vasculaire

Le cannabis entraîne une augmentation du débit et de la fréquence cardiaque, et donc des besoins en oxygène du myocarde. Cela déclenche une tachycardie, qui reste relativement faible et bénigne, sauf chez les insuffisants coronariens.

De plus, il induit une vasodilatation périphérique, provoquant ainsi une hypotension orthostatique, une hypersudation et des céphalées. Cet effet serait dû aux récepteurs aux cannabinoïdes situés au niveau des cellules endothéliales vasculaires (17).

(b) Le système respiratoire

Même si celui-ci est faible, le cannabis possède un pouvoir dépresseur sur le système respiratoire. Son effet parasympholytique périphérique induit une bronchodilatation immédiate et transitoire, avec une diminution de la résistance des voies respiratoires. Une synergie d'actions peut apparaître s'il est pris conjointement à d'autres dépresseurs de ce système.

Dans certains cas, une hyperréactivité bronchique secondaire peut apparaître (6).

Lors d'une consommation par inhalation, une inflammation pouvant déclencher une quinte de toux, peut être présente. Celle-ci provient non seulement de l'action directe du Δ^9 -THC, mais aussi des produits de combustions qui sont irritants pour la muqueuse (26).

(c) Les yeux

La consommation de cannabis induit une vasodilatation ainsi qu'une irritation conjonctivale, ce qui aboutit à une hyperhémie conjonctivale ou dit des « yeux rouges ». Il est également possible d'observer avec une dose plus importante une mydriase, plus rarement, un nystagmus et une photophobie (6).

Même si le mécanisme n'est pas encore très bien connu, le cannabis entraîne également une diminution de la pression intraoculaire (17).

(d) Autres

La prise de cannabis induit une diminution de la sécrétion salivaire (bouche sèche), une diminution de la motricité intestinale, des vomissements et diarrhées (même si rares), ainsi que des troubles de la thermorégulation (hypothermie chez l'enfant (27) et hyperthermie chez l'adulte (28)).

Lors des premières prises, certains patients présentent une réaction anaphylactoïde, une éruption cutanée et une rétention urinaire (29).

2) A long terme

(a) Le système cardio-vasculaire

Lors d'une consommation chronique, des effets inverses aux symptômes lors d'une intoxication aiguë sont observés: une diminution de la fréquence cardiaque, avec une hypotension et une bradycardie. Une tolérance aux effets aigus se met donc en place mais sans dommage chronique (6).

(b) Le système respiratoire

Des études ont été menées pour déterminer un lien avec la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) chez les fumeurs de cannabis et de tabac, mais les résultats sont contradictoires : alors que l'une montre un lien avec le tabac mais pas avec la marijuana (30), l'autre montre une corrélation avec cette dernière et un effet additif du tabac (31).

En revanche, les maladies pulmonaires inflammatoires sont 60% plus importantes chez les fumeurs quotidiens de cannabis. Elles sont accompagnées de toux chroniques avec des expectorations bronchiques et de rares sibilants (32).

Un risque accru de cancer des voies aériennes supérieures est également présent. Car bien que le Δ^9 -THC ne soit pas considéré comme cancérigène, le fumée de cannabis est mutagène et cancérigène (goudrons et autres dérivés de pyrolyse du cannabis) (33).

Mais il faut interpréter toutes ces études avec prudence : les résultats sont souvent contradictoires et l'influence du tabac est généralement mal déterminée.

(c) Le système immunitaire

Les résultats obtenus lors des recherches sur ce système sont assez contradictoires.

Alors qu'*in vitro*, l'observation de l'effet d'une forte quantité de Δ^9 -THC a permis de démontrer une activité immunosuppressive par une diminution de l'activité des macrophages, des lymphocytes et des cellules NK (34); les résultats obtenus *in vivo* diffèrent et sont très variables selon les études. De plus, il faut savoir que les effets obtenus *in vitro* sont retrouvés avec des cannabinoïdes dépourvus d'activité psychoactive (6).

D'après une autre étude, il pourrait entraîner une immunosuppression au niveau pulmonaire chez des sidéens, plus sensibles aux infections à *Aspergillus fumigatus* (35). Mais là encore, il est difficile de savoir si le cannabis agit comme un immunosuppresseur ou simplement comme la source du contaminant fongique.

En réalité, les cannabinoïdes ont un rôle de modulateur, suppresseur ou stimulant, de la réponse immune et inflammatoire. Cela dépendra de la cellule et de l'agent infectieux étudiés (6).

(d) Autres

Même si des troubles au niveau du système endocrinien ont pu être observés, les études menées à ce sujet restent limitées et discutées. De plus, aucun essai récent sur ce sujet n'a été réalisé.

Chez l'Homme, les résultats ont montré une diminution du taux de testostérone ainsi qu'une atrophie des testicules avec une baisse de la numération des spermatozoïdes ; alors que chez la femme, ils ont mis en évidence une diminution du niveau de l'hormone lutéinisante (LH) et de la prolactine en phase lutéale, ce qui induit des règles courtes et plus de cycle anovulatoire (36; 37; 38).

Une baisse de la thyroxine et des corticostéroïdes a été démontrée chez la souris, mais pas clairement chez l'Homme.

Une diminution de la synthèse de protéines et d'acide nucléique chez le rat a été constatée, mais cela n'a pu être prouvé chez les humains.

Bien qu'il n'y ait pas d'effet tératogène sévère, une diminution de la croissance foétale peut être retrouvée si une femme consomme régulièrement du cannabis pendant sa grossesse (en plus des anomalies du comportement vues précédemment) (17).

L'usage de marijuana pendant la grossesse, surtout lors du premier trimestre, est associé à un risque important de neuroblastome chez l'enfant (39).

III. Le système endocannabinoïde

La complexité de ces réactions et l'intérêt thérapeutique potentiel du cannabis ont poussé les chercheurs à étudier les cannabinoïdes et leur mécanisme d'action.

C'est l'identification du premier récepteur aux cannabinoïdes CB₁ qui a ouvert la voie à la recherche d'un système endocannabinoïde. En effet, s'il existait un récepteur d'un composé exogène d'origine végétale, une ou plusieurs molécules endogènes de ce même récepteur existaient probablement.

Ils ont alors découvert un système interne, possédant ses récepteurs : CB₁ et CB₂ ; ses ligands dits endocannabinoïdes (avec leurs système de synthèse, de transport et de dégradation), ainsi que ses propres fonctions (régulations physiologiques mais également pathologiques).

A. L'exploration du système

1) Les récepteurs cannabinoïdes

La découverte des récepteurs cannabinoïdes a été permise grâce à l'utilisation d'analogues structuraux du Δ^9 -THC radioactivement marqués. Alors que le récepteur CB₁ a été trouvés par Matsuda en 1990, à partir d'un cerveau de rat, ce n'est que trois ans plus tard que Munro a mis en évidence le récepteur CB₂, dans des cellules myélocytaires de souris. Par la suite, ils ont tous deux été retrouvés chez l'Homme. Ils seront activés par la fixation des cannabinoïdes (6).

Bien que ces deux récepteurs présentent certaines similitudes, plusieurs différences clés sont à notifier. En effet, elles vont conditionner leur rôle et leur action sur l'organisme.

(a) La structure moléculaire

Le récepteur CB₁ appartient à la famille des récepteurs couplés à des protéines G et présente des boucles transmembranaires (7 domaines). Le récepteur CB₂ est du même type mais sa séquence en acides aminés possède une faible homologie avec celle de CB₁ (44%), même si elle sera un peu plus importante au niveau de la membrane cellulaire (68%). Malgré cela, cette similitude implique qu'il sera difficile pour un ligand de n'être spécifique que d'un seul de ces récepteurs (6)[*Figure 3*].

Il existe un variant de CB₁: CB_{1a}, qui possède 98% d'homologie (N-term tronquée), ainsi que les même distributions et pharmacologies (40).

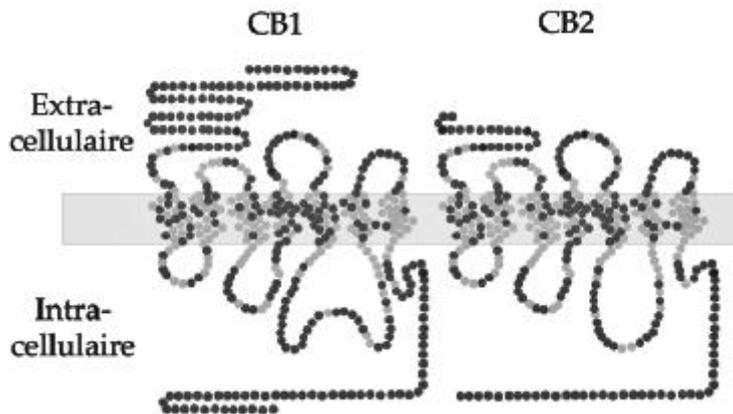


Figure 3 : Structures moléculaires des récepteurs CB₁ et CB₂ (6)

Les récepteurs CB₁ et CB₂ sont couplés à une protéine G type G_i/G_o, mais encore ici, on se retrouve avec une différence entre eux : leurs affinités de couplage ne sont pas équivalentes. En effet, si les deux types de récepteurs possèdent une forte affinité pour G_i, celle de CB₁ pour G_o est 10 fois supérieure à celle de CB₂. Cela pourra expliquer les différences d'interaction dans les voies de signalisation qui seront détaillées plus loin (6).

(b) La distribution

Les récepteurs CB₁ sont localisés essentiellement dans le SNC et SN périphérique (SNP), surtout au niveau des fibres et des terminaisons présynaptiques, plus faiblement dans les dendrites et les soma des neurones principaux (7). Il est de loin le plus abondant des deux. Sa distribution hétérogène correspond aux structures anatomiques impliquées dans les principaux effets du cannabis sur la mémoire, les perceptions sensorielles et les contrôles moteurs décrits dans le chapitre précédent (6) [Tableau 1].

Localisation du récepteur	Concentration	Symptômes
Noyaux de la base, Cervelet	++	Effet inhibiteur sur les performances psychomotrices et sur la coordination
Cortex cérébral, Hippocampe	++	Effet sur la mémoire à court terme et sur les fonctions cognitives
Substance grise périaqueducule (SGPA), Corne dorsale de la moelle épinière (ME)	+	Trouble de la perception de la douleur et augmentation de sa tolérance
Hypothalamus	+	Trouble du système endocrinien
Amygdales	+	Participe aux troubles des émotions
Noyau accumbens	-	Action au niveau du système de récompense

* ++ : importante + : intermédiaire - : faible voir nulle

Tableau 1 : Répartition des récepteurs CB₁ au niveau du SN et les symptômes associés à leur activation (6)

Comme précisé plus tôt, sa quasi-absence au niveau du tronc cérébral explique le peu de risque lié à l'abus de cannabis sur les fonctions vitales (41).

Leur répartition couvre celle des récepteurs mono-aminergiques et une importante colocalisation avec les neurones GABAergiques est constatée.

Ces récepteurs sont également présents au niveau des terminaisons périphériques, des testicules, de l'intestin grêle, de la vessie, des cellules endothéliales, (...) mais en quantité beaucoup moins importante (42)[Figure 4].

La distribution des CB₂ est essentiellement périphérique et plus particulièrement dans l'ensemble du système immunitaire : dans les ganglions lymphatiques, les lymphocytes, la rate, les amygdales mais aussi le thymus et les cellules hématopoïétiques (...) (43)[*Figure 4*].

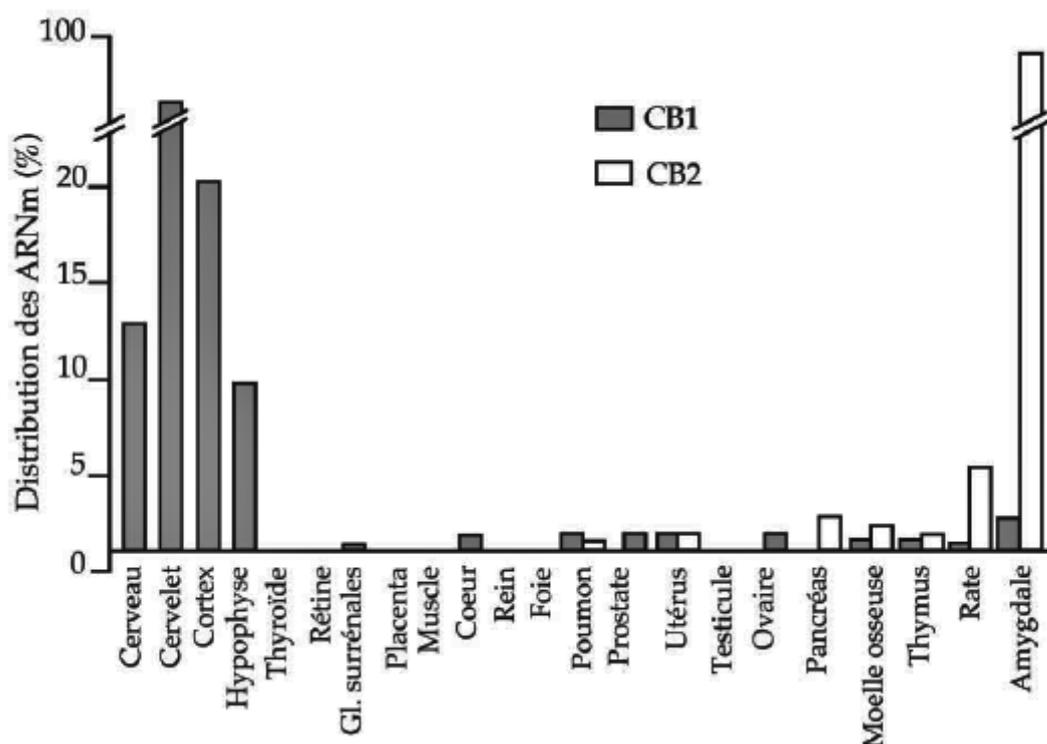


Figure 4 : Répartition des récepteurs CB₁ et CB₂ dans l'organisme en fonction du % en ARNm correspondant retrouvé (6)

Les CB₁ sont donc impliqués dans les effets psychotropes, alors que les CB₂ dans les effets immunomodulateurs.

2) Les ligands

(a) Les phytocannabinoïdes

Les phytocannabinoïdes regroupent tous les composés de la plante *Cannabis sativa* L. cités précédemment, dont le Δ^9 -THC, le CBN et le CBD.

(b) Les endocannabinoïdes

L'exploration du système endogène a permis la découverte de ligands naturellement présents dans l'organisme : les endocannabinoïdes. Ce sont des métabolites d'acides gras eicosanoïdes. Cinq molécules ont été jusqu'alors identifiées :

- Les « anandamides » : 3 éthanolamides, provenant d'acides gras différents et dont le chef de file est l'anandamide (AEA) ;
- Le 2-arachidonoylglycérol (2-AG) ;
- Le 2-AG éther ou noladin.

L'AEA et le 2-AG sont les plus caractérisés et donc ceux que nous allons détailler (les autres ayant été découverts plus récemment) (7).

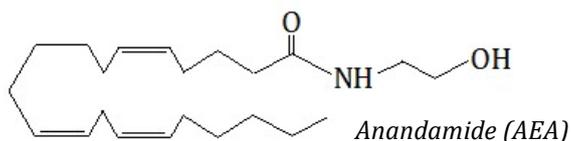
De par leur nature lipidique, les endocannabinoïdes ne peuvent être stockés dans des vésicules après leur production. Ils sont donc synthétisés à la demande suite à l'activation d'un récepteur et d'une augmentation du calcium intracellulaire, entraînant l'hydrolyse de précurseurs lipidiques membranaires. Ils diffuseront alors librement après leur production (44). Ils pourront ainsi interagir avec les récepteurs CB présents, mais également avec d'autres cibles, comme d'autres types de récepteurs (VR₁, GRP₅₅, R5-HT₃, R_{NMDA}...) (45).

Ils ont une demi-vie courte et sont rapidement retirés de leur site d'action par absorption cellulaire. Ils seront alors hydrolysés par une enzyme spécifique : la Fatty Acid Amino Hydrolase (FAAH) (principalement localisée au niveau postsynaptique des neurones) ou la MonoAcylGlycérol Lipase (MAGL) (au niveau présynaptique). Mais d'autres enzymes peuvent intervenir dans ce catabolisme comme les cyclooxygénases (COX), les lipooxygénases et le cytochrome CYP₄₅₀.

Il semblerait que pour l'AEA, un transporteur spécifique ait été mis en évidence, même si ce dernier n'a pas encore été cloné (44).

(1) L'anandamide

Découverte en 1992 par Devane dans le cerveau d'un porc, l'AEA ou



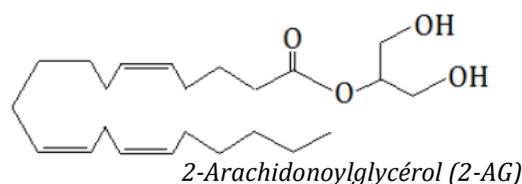
l'arachidonoyléthanolamide est un agoniste partiel de par sa faible activité intrinsèque sur les récepteurs CB. Elle possède une affinité quatre fois supérieure pour CB₁ que pour CB₂. L'AEA est majoritairement retrouvée dans les régions à forte densité de CB₁ (6).

En plus d'induire des effets biologiques similaires à ceux du Δ⁹-THC (bien que moins intenses et plus brefs), l'AEA joue un rôle de neurotransmetteur (NT) et d'immunomodulateur.

Après avoir été retirée de son site d'action (diffusion simple ou récepteur spécifique), elle sera catabolisée majoritairement par la FAAH. Elle pourra également être désactivée par la COX₂, les lipooxygénases et le CYP₄₅₀ (44).

(2) Le 2-arachidonoylglycérol

Le 2-AG, a été découvert en 1995 par Mechoulam à partir d'un intestin canin, alors qu'il recherchait un ligand plus spécifique au récepteur CB₂. En revanche, il a été identifié chez l'Homme



au niveau du cerveau et sa concentration cérébrale est supérieure à celle de l'AEA (6).

Il possède la même affinité pour les récepteurs que l'AEA, mais une meilleure activité intrinsèque. Ses effets physiologiques sont similaires à ceux de l'AEA ou du Δ⁹-THC, mais il sera rapidement hydrolysé et détruit par la FAAH, les lipooxygénases mais majoritairement par la MAGL (44).

(c) Les cannabinoïdes synthétiques

Afin d'explorer le système endocannabinoïde et de comprendre son mécanisme, des molécules synthétiques, agonistes ou antagonistes des récepteurs cannabinoïdes, ont été développées. Elles serviront lors des études expérimentales, mais également dans les stratégies thérapeutiques.

Nous détaillerons ce point dans la seconde partie, lorsque nous étudierons les possibles applications médicales.

3) Les mécanismes de transduction

Les endocannabinoïdes agissent principalement sur trois voies de signalisations, qui engendreront des signaux activateur et inhibiteur, dont les prévalences respectives dépendent du type cellulaire (6).

Afin de mieux se représenter ces mécanismes, des chiffres associés à chaque action se rapporteront à un schéma reprenant les effets possibles des endocannabinoïde, notamment sur le récepteur CB₁(¹), impliqué dans chacune des ces voies [Figure 5].

(a) La voie de l'adénylate cyclase

L'adénylate cyclase (AC) est une enzyme responsable de la production d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc), l'un des principaux seconds messagers intracellulaires. Les deux types de récepteurs inhibent cette enzyme de façon réversible et dose-dépendante. La diminution de fabrication de l'AMPc(²) provoque une diminution de la protéine kinase A (PKA). Elle induirait également une augmentation des protéines phosphorylées en tyrosine, comme la protéine kinase FAK (46).

Des différences quantitatives suggèrent qu'il existe des variations d'efficacité de couplage suivant les récepteurs et les régions.

(b) Les canaux ioniques

L'effet sur les canaux ioniques voltage-dépendants est propre à l'activation des récepteurs CB₁, malgré qu'il soit médié par le couple G_i/G_o (47). La différence de couplage des récepteurs aux protéines G que nous avons vu précédemment est à l'origine de l'absence d'influence de CB₂ sur cette voie.

La stimulation des récepteurs entraîne une inhibition des canaux calciques Ca²⁺ (type L, N, P/Q)⁽³⁾, surtout présents au niveau présynaptique, et une augmentation de l'activité des canaux potassiques K⁺ de la rectification entrante (K_{IR})⁽⁵⁾. Le phénomène sera lent, réversible et indépendant de l'inhibition de l'AC.

En revanche, l'action sur la première voie, c'est-à-dire la baisse de PKA, induit une diminution de la sensibilité au potentiel de membrane des canaux K⁺ de type A⁽⁶⁾.

Agir sans passer par les récepteurs est également possible pour les endocannabinoïdes. En effet, ils pourront inhiber directement les canaux Ca^{2+} de type T⁽⁴⁾, ainsi que deux types de canaux K^+ : ceux de fuite sensibles aux protons (TASK-1) et ceux de type M⁽⁷⁾ (7).

(c) La voie des protéines kinases activées par des agents mitogènes ou MAP-kinases

Cette signalisation cellulaire est très complexe et largement minoritaire par rapport aux deux autres. Sa stimulation permet d'enclencher un phénomène de cascade aboutissant à l'activation de facteurs de transcription multiples. Elle sera dose-dépendante et indépendante de l'inhibition de l'AC⁽¹¹⁾.

Les MAP-kinases (MAPK) jouent un rôle important dans la différenciation morphologique et la survie neuronale, mais cette voie sera surtout impliquée dans les cellules immunitaires et tumorales.

Les conséquences seront différentes suivant le type cellulaire et la voie induite. L'ERK_{1/2} (extracellular signal-related protein kinase) est impliquée dans la régulation de l'expression de gènes et de la synthèse protéique (48).

La JNK (c-Jun N-terminal kinase) et la p38kinase seront activées lors d'un stress cellulaire. Alors que la première conduit à une mort cellulaire par apoptose, la seconde aura des effets neuroprotecteurs, ainsi qu'anti-proliférateurs au niveau des cellules tumorales (49).

L'Akt (protéine kinase B) conditionne la survie cellulaire et la régulation du métabolisme du glucose (50), alors que le NFκB (nuclear factor kappa B) joue un rôle dans l'inflammation.

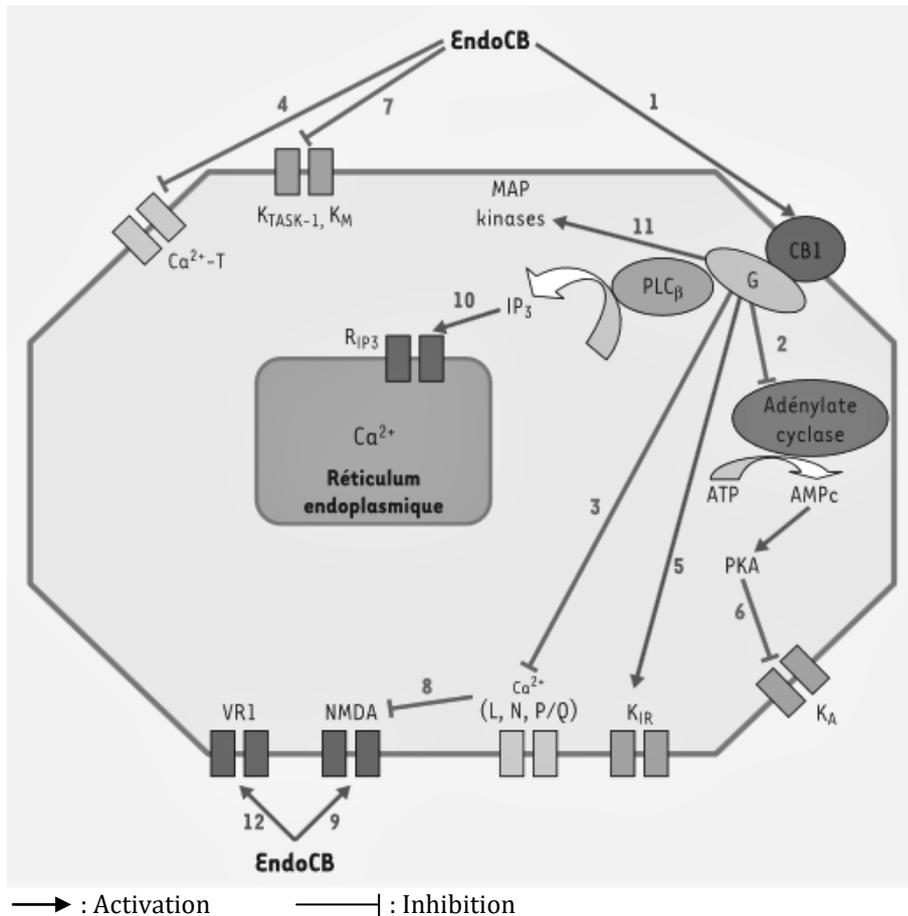
Cette cascade pourra également activer un échangeur Na^+/H^+ , qui permettra une protection des cellules nerveuses face aux variations de pH intracellulaire (51).

(d) Autres

Nous avons vu précédemment que l'AEA peut se lier au récepteur VR₁ (ou TRPV₁ : Transient Receptor Potential Vanilloid)⁽¹²⁾, impliqué dans des phénomènes de détection de stimulus nocicepteurs et dans la transduction de l'hyperalgésie inflammatoire et thermique.

L'AEA aura également un double effet, inhibiteur et activateur sur le récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate)⁽⁹⁾. L'inhibition étant une conséquence indirecte de l'inhibition des conductances Ca²⁺ de type P/Q (après activation de CB₁)⁽⁸⁾, tandis que l'activation résultera d'un effet direct sur le récepteur (conduisant à une augmentation de l'influx calcique à travers le canal).

La stimulation de CB₁ active de la phospholipase C_b (PLC_b), induisant ainsi la mobilisation du calcium intracellulaire stocké dans le réticulum endoplasmique des neurones et des astrocytes⁽¹⁰⁾ (7).



- 1 - Activation du récepteur CB₁ suite à la liaison de l'endocannabinoïde (endoCB)
- 2 - Inhibition de l'AC, induisant une diminution de la production d'AMPc et donc de la PKA
- 3 - Inhibition des canaux Ca²⁺ de type L, N, P/Q
- 4 - Inhibition directe par l'endocannabinoïde des canaux Ca²⁺ de type T
- 5 - Augmentation de l'activité des canaux K_{IR}
- 6 - Diminution de la sensibilité au potentiel de membrane des canaux K⁺ de type A, suite à la baisse de PKA
- 7 - Inhibition directe des canaux K⁺ de fuite sensibles aux protons (TASK-1) et de type M
- 8 - Inhibition des récepteurs NMDA suite l'inhibition des conductances Ca²⁺ de type P/Q
- 9 - Activation directe par l'endocannabinoïde des récepteurs NMDA
- 10 - Stimulation PLC_β induisant la mobilisation du Ca²⁺ intracellulaire du réticulum endoplasmique
- 11 - Activation de la voie des MAP-Kinases
- 12 - Activation direct par l'endocannabinoïde des récepteurs VR₁

Figure 5 : Les voies de signalisation déclenchées par les cannabinoïdes (7)

B. Les fonctions du système

1) Effets sur la neurotransmission

Les endocannabinoïdes seront produits et libérés à la demande au niveau postsynaptique, suite à une dépolarisation de la membrane. Comme se seront majoritairement les récepteurs CB₁ qui vont être activés, cela induira :

- au niveau présynaptique, la fermeture de canaux calciques, engendrant une inhibition de la transmission du potentiel d'action, qui peut être appuyée par la potentialisation de canaux potassiques, et ainsi induire une diminution de la libération de NT ;
- au niveau des corps cellulaires, une baisse de la durée du potentiel d'action et de la fréquence des décharges et donc une diminution de l'activité des neurones.

Dans les deux cas, le récepteur induit une « mise sous silence » transitoire et réversible des neurones et des synapses exprimant CB₁. Les endocannabinoïdes effectuent donc un rétrocontrôle négatif, permettant de moduler l'activité de ces neurones. Ce sont des messagers rétrogrades.

Mais attention, cela ne signifie pas qu'ils sont des inhibiteurs des fonctions cérébrales. En effet, s'il s'agit d'une voie elle-même inhibitrice qui est ciblée, cela activera une voie secondaire (7).

Le plus souvent, les endocannabinoïdes vont inhiber la transmission glutamatergique et GABAergique, et agir sur des NT tels que la dopamine (Dop), l'adrénaline, la sérotonine (5-HT)... (14). Cela concorde avec le fait que la répartition des récepteurs cannabinoïdes couvre celle des récepteurs mono-aminergiques, ainsi que de l'importante colocalisation avec les neurones GABAergiques.

2) Effets au niveau cellulaire

A ce niveau, toutes les voies de signalisations et les deux types de récepteurs pourront être impliqués.

Le devenir de la cellule sera très variable puisqu'il dépendra de sa nature, du type de ligand, du temps de contact...

Prenons l'exemple du système immunitaire. Alors que dans une cellule tumorale gliomale, le Δ^9 -THC a induit une mort cellulaire en traitement chronique (aussi bien en culture qu'*in vivo* sur une xénogreffe), il favorise la croissance de deux types de tumeur pulmonaire par effet suppresseur de l'immunité antitumorale (52; 53).

3) Conséquences sur l'organisme

Les endocannabinoïdes produisent des effets similaires aux phytocannabinoïdes. Ils possèdent un rôle dans :

- la régulation de l'appétit, par l'intermédiaire d'un lipide de la même famille que les endocannabinoïdes : l'oleoylethanolamide (54). Libéré au niveau de l'intestin grêle lors de la prise de nourriture, il active les neurones afférents sensoriels vagues, innervant les structures supérieures du cerveau impliquées dans le contrôle de l'équilibre énergétique par l'intermédiaire des récepteurs PPAR intestinaux (44);
- la perception de l'information sensorielle ou relative à la douleur. Un antagoniste CB_1 induit des effets hyperalgiques qui suggèrent l'existence d'un tonus endocannabinoïde analgésique (55) ;
- la coordination des mouvements. Le striatum est une zone où la motricité est facilitée, par la liaison de la Dop à son récepteur D_2 . Elle regroupe également une grande quantité de récepteurs CB_1 . C'est au niveau de cette région que le rôle de l'AEA a pu être étudié. En effet, une proportion importante de cet endocannabinoïde y est libérée, suite à la stimulation de la voie dopaminergique, afin d'effectuer un rétrocontrôle. Cette hypothèse est confirmée par l'inactivité d'un antagoniste CB_1 lorsqu'il est administré seul, alors que les mouvements sont amplifiés lorsqu'il est pris conjointement à une stimulation des récepteurs D_2 . L'AEA agit donc comme un frein, modulant ainsi l'activité stimulante de la Dop (56) ;
- la protection des cellules nerveuses, par inhibition de la libération de glutamate à leur niveau lors de la baisse du niveau d'oxygène) (7).

Le système endocannabinoïde est impliqué dans de nombreuses régulations physiologiques, mais il l'est également dans des situations pathologiques. En effet, lors de certains troubles, les chercheurs ont pu détecter une augmentation de la concentration en endocannabinoïdes, de la densité de leurs récepteurs et/ou de l'efficacité du couplage, dans les tissus ciblés. Cette régulation positive conduit souvent à la suppression de ces symptômes, voire à réduire la progression de la maladie. Il aura alors un rôle autoprotecteur.

Par exemple, une augmentation des concentrations en AEA et en 2-AG a été démontrée chez des modèles animaux de sclérose en plaques (SEP) ou encore d'infarctus aigu du myocarde, mais également chez l'Homme, lors d'un cancer (dans des biopsies colorectales d'adénome et/ou carcinome).

Il faut savoir que cette réaction peut également se déclencher lors de stimuli non pathologiques comme le jeûne, le stress, l'exercice, l'alimentation ou le vieillissement (44).

La connaissance de certains effets, potentiellement thérapeutiques, du *Cannabis sativa* L. et l'exploration du système endocannabinoïde, qui a montré des vertus protectrices lors de situations pathologiques, ont poussé les chercheurs à vouloir utiliser ces composés à des fins médicales. Dans la seconde partie, nous allons développer cet usage à travers son histoire jusqu'à aujourd'hui, ainsi que ses applications actuelles et futures.

**PARTIE II : L'USAGE THERAPEUTHIQUE
DU CANNABIS**

I. Historique

Avant notre ère, l'Asie Mineure constitue le point de départ de la diffusion du cannabis vers les continents africain et européen, puis, aux XVI^{ème} et XVII^{ème} siècles, vers l'Amérique.

La plante était surtout utilisée pour ses fibres, afin de confectionner du papier, des tissus et des cordes ; ainsi que pour ses graines, entrant dans la préparation d'aliments à forte valeur nutritive (compte tenu de sa concentration en oméga 3 et en protéines). Les propriétés psychotropes du cannabis étaient également connues et utilisées lors de rites et de cérémonies de guérison. Mais dans ce chapitre, nous allons uniquement nous intéresser aux applications médicales de la plante, déjà exploitées à l'époque.

A. Les premières grandes civilisations

1) La Chine

La première mention d'une application médicale se trouve dans un traité de Pharmacologie de la médecine traditionnelle chinoise, le *Shen Nung Ben Ts'ao* (en 2737 avant J.-C.).

Le cannabis fut utilisé pour traiter les douleurs d'origine rhumatismale, la goutte, les « absences mentales », les « maladies de la femme » (ou règles douloureuses), le paludisme (traitement des céphalées qui accompagnent cette pathologie) et le bérubéri (soin des troubles neurologiques engendrés). Lors d'opérations chirurgicales, le cannabis était employé comme anesthésiant, dans des quantités particulièrement importantes afin d'entraîner un état d'inconscience suffisant pour empêcher la souffrance du patient.

Les effets psychotropes étaient souvent qualifiés d'EI.

Au XIV^{ème} siècle, un nouvel ouvrage fut rédigé et fit référence dans la médecine chinoise pendant plusieurs siècles : Le *Ben Ts'ao Kang Mu*. Dans ce recueil, le chanvre est recommandé pour traiter les douleurs, les règles douloureuses, l'hémorragie après l'accouchement, le diabète, les rhumatismes, les diarrhées, la présence de vers intestinaux et la fièvre, ainsi que les nausées et vomissements (N/V).

L'application externe d'huile de chènevis ou d'extraits obtenus par pression des feuilles afin de soigner les maladies de la peau, les abcès, la lèpre ou encore les plaies, était également décrite.

De nos jours, il est utilisé en médecine traditionnelle chinoise et thaïlandaise pour stimuler l'appétit.

2) L'Inde

En Inde, dans la médecine traditionnelle ayurvédique, le cannabis faisait partie des plantes médicinales les plus utilisées. La *ganja* et le *bhang* y sont décrits comme étant des moyens efficaces pour stimuler l'appétit et pour traiter la lèpre. De plus, les préparations à base de cannabis amélioraient la qualité du sommeil, permettaient de retrouver la bonne humeur, renforçaient l'énergie vitale et possédaient des propriétés aphrodisiaques. Son application était particulièrement répandue pour traiter les douleurs et les états fiévreux. Du cannabis était donné non seulement pour atténuer les douleurs des règles et les contractions lors de l'accouchement, mais également pour effectuer de petites interventions chirurgicales.

Les maladies respiratoires (le rhume des foies, la bronchite, l'asthme et la toux) étaient aussi soignées avec des préparations à base de cannabis.

Les effets positifs du cannabis sur le SN étaient utilisés en cas d'épilepsie, de céphalées, d'hystérie, de névralgies et de contractions tétaniques.

Des cataplasmes étaient posés sur les zones enflammées et douloureuses.

C'est dans la Pharmacopée indienne *Rajnijunta*, qui date probablement du XIII^{ème} siècle de notre ère, que fut décrite pour la première fois l'utilisation du cannabis en tant que substance psychotrope.

Aujourd'hui, même si l'utilisation religieuse persiste, la consommation de cannabis est profane et individuelle.

3) Autres

La plupart des effets décrits et des applications sont communs aux différentes anciennes civilisations. On retrouve néanmoins quelques utilisations supplémentaires, comme en Assyrie (2000 avant J.-C.), par exemple. Il y était utilisé par voie externe sur les gonflements, les contusions et sur les troubles oculaires, mais également indiqué dans le traitement de l'impuissance ou des calculs rénaux.

Les romains et les grecques, quant à eux, l'employaient sur les brûlures.

Enfin, une application par voies rectale et vaginale fut décrite en Égypte (1500 avant J.-C.).

B. L' évolution en Occident

Après sa diffusion en Europe, le chanvre indien n'était que peu utilisé en médecine. Il servait majoritairement pour la confection de tissus ou de cordages. L'usage médical se faisait par voie externe (traitement des plaies enflammées) jusqu'au XIII^{ème} siècle.

Il fallu attendre la fin du XVIII^{ème}, voire le début du XIX^{ème} siècle, pour voir le cannabis comme un outil médical, en Europe comme en Amérique. Par la suite, les études sur les effets thérapeutiques du cannabis n'ont fait que confirmer son efficacité dans le traitement de certains symptômes (analgésique, anesthésiant, régulateur du transit intestinale, traitement des céphalées, des douleurs rhumatismales, de la jaunisse,...).

L'irlandais W. O'Shaughnessy, véritable pionnier dans l'utilisation thérapeutique du cannabis, publia en 1839 une synthèse de ses expériences, après avoir découvert cette plante en Inde. Tout d'abord, il rendit compte des différents emplois traditionnels et thérapeutiques de la plante dans ce pays, puis il réalisa des études sur les animaux afin de rechercher une éventuelle toxicité. Enfin, il fit des essais sur l'Homme *via* des teintures de cannabis (extraits de cannabis dans un solvant d'alcool éthylique), dosées entre 65 et 130 mg. Elles furent prescrites à des patients atteints de rhumatismes, de tétanos, de la rage, de spasmes infantiles, du choléra et de *delirium tremens*.

Lors de ses études sur l'Homme, O'Shaughnessy observa également les effets antiémétiques du cannabis. De plus, il décrit les premières indications sur le développement d'une tolérance (aucune réaction au traitement n'avait pu être observée chez un patient qui n'avoua que bien plus tard qu'il consommait régulièrement du cannabis).

Grâce à ses rapports, l'utilisation du cannabis se développa en Europe et en Amérique.

Aux États-Unis, le cannabis apparut dans la Pharmacopée en 1851, même s'il persistait une mise en garde sur sa dangerosité.

Nombreux furent alors les nouveaux médecins qui exposèrent leurs expériences : entre 1840 et 1900, plus d'une centaine d'articles furent consacrés au cannabis dans la littérature médicale occidentale. Ces derniers confirmèrent l'efficacité du cannabis dans le traitement de certains symptômes.

Ainsi, vers la fin du XIX^{ème} siècle, la reconnaissance des produits à base de cannabis comme médicaments étaient répandue. Dès 1930, des extraits alcooliques et des teintures de la plante furent commercialisés, avec de nombreuses indications : douleurs, goutte, perte d'appétit, nausées, gonorrhée, migraine, bronchite, troubles du sommeil, fièvre... Il en fut même donné à des bébés afin de soulager leurs crises de pleurs. Il devint un médicament très populaire, auprès des patients mais aussi des médecins.

À cette époque, la consommation récréative de cannabis était peu connue. Mais cette dernière s'est développée dans la première moitié du XX^{ème} siècle et apportât un certain discrédit sur cette plante qui connu alors une régression de son utilisation médicale. En 1925, le cannabis fut intégré à la première Convention Internationale de l'Opium (57), traité visant aux contrôles de l'importation, de la vente, de la distribution et de l'exportation des drogues. A l'origine, l'intention était de poursuivre la suppression progressive de l'abus d'opium, de morphine, de cocaïne, ainsi que des drogues préparées ou dérivées de ces substances. Dès lors, le cannabis fut considéré de la même façon. Les pays signataires ont adapté leurs législation à cette convention, remplacée depuis par la Convention Unique sur les Stupéfiants de 1961 (58; 59).

De plus, le développement de médicaments synthétiques, dont l'aspirine, les barbituriques et les dérivés opiacés, contribua à la mise à l'écart des produits naturels.

En Amérique, la volonté de réaliser des bénéfices économiques grâce à ce nouveau système de soins et le « lobby » pharmaceutique, engendreront un mouvement « anti-cannabis » (campagne de désinformation et de peur par les journaux) [Figure 6]. Ainsi en 1937, la législation fédérale interdit strictement la prescription de cannabis, sous l'appui d'Harry J. Anslinger, premier Commissaire du Bureau Fédéral des Narcotiques, qui contribua considérablement au phénomène de la folie du fumeur. Dès lors, tout produit contenant du cannabis fut retiré de la Pharmacopée des États-Unis et du formulaire national en 1942.



Figure 6 : Propagande « anti-cannabis » (60)

La composition chimique des extraits de cannabis variait de telle sorte que leur dosage en principe actif était incertain et l'intensité des effets imprévisible. Par ailleurs, il n'était pas rare que des différences très nettes au niveau des réactions apparaissent d'une personne à l'autre (même si la première description d'une variabilité interindividuelle de l'activité de cette plante fut décrite par Hildegard von Bingen, aux environs de 1150).

Ensuite, il fallait attendre jusqu'à une heure ou plus, après une prise par voie orale, pour que les premiers effets se fassent sentir. Contrairement à la morphine, le cannabis n'était pas soluble dans l'eau et il n'était donc pas possible de préparer des solutions injectables.

Vers la fin des années 1940 et le début des années 1950, les travaux d'Addams, de Todd, d'Allentuck et de Loewe ont permis d'importantes avancées.

En 1942, il fut prouvé que le premier principe actif de la plante était une substance à laquelle les scientifiques donnèrent le nom de tétrahydrocannabinol, soit THC. En revanche, sa structure exacte n'était pas connue. Loewe détermina que certains effets de la plante pouvaient être attribués à cette nouvelle molécule (analgésique, réducteur de crampes...). Suite à cela, le THC fut utilisé pour la première fois dans un traitement médicamenteux par Allentuck, dans le syndrome de manque causé par les opiacés.

A la même époque, les premiers cannabinoïdes de synthèse (dérivés synthétiques du THC) furent fabriqués et testés, le principal étant le pyrahexyl (ou synhexyl).

L'intérêt porté aux recherches sur le cannabis s'éveilla à nouveau en 1964 avec l'identification exacte de la structure chimique du Δ^9 -THC par les chercheurs israéliens, Gaoni et Mechoulam. Dès lors, les études dans le domaine de la chimie, des processus du métabolisme et des effets des nombreux cannabinoïdes, connurent une grande période d'effervescence. Une deuxième grande étape, plus importante encore, eut lieu au début des années 1990, après la découverte du système cannabinoïde endogène, des récepteurs spécifiques, ainsi que des cannabinoïdes produits naturellement par l'organisme humain (57).

II. Les Stratégies thérapeutiques

Les connaissances accumulées au cours du temps sur les effets du cannabis et l'étude plus récente de son système endogène, ont permis de mettre en évidence le potentiel thérapeutique des cannabinoïdes, comme leur capacité analgésique, antispastique, antiémétique ou à stimuler l'appétit. Bien que d'autres applications soient possibles, ce sont les seules à avoir aujourd'hui une indication dans la médecine moderne.

Afin de mieux comprendre le mécanisme d'action de ces effets, il a fallu créer de nouveaux ligands aux récepteurs cannabinoïdes, plus spécifiques, reproduisant l'action ou s'y opposant. Dès lors, ces molécules synthétiques vont permettre d'apprécier et d'exploiter les résultats recherchés.

A. Les cannabinoïdes synthétiques

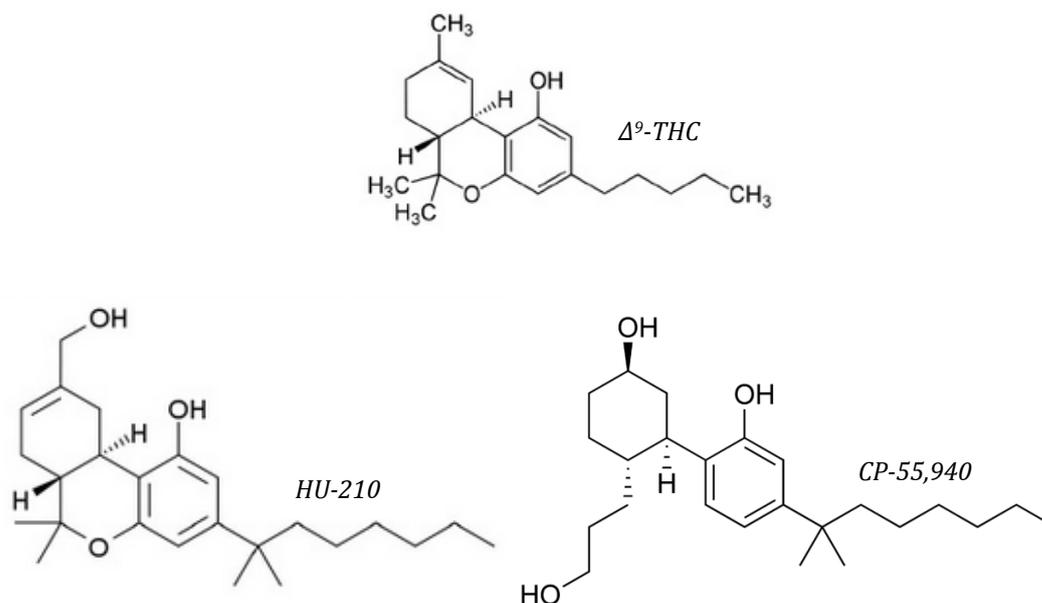
Beaucoup de cannabinoïdes de synthèse ont des noms de code qui sont liés à leur découverte. Dans certains cas, ils sont issus des initiales des scientifiques qui les ont créés : les composés "JWH" viennent de John W. Huffman, et les composés "AM" de Alexandros Makriyannis. Pour d'autres, ils proviennent de l'entreprise où ils ont été synthétisés : la série «HU» vient de l'Université Hébraïque de Jérusalem, la série CP a été créée par le laboratoire Pfizer (61).

1) Les agonistes synthétiques

(a) Non sélectifs

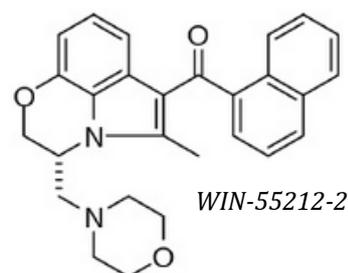
Il existe deux molécules dérivées du Δ^9 -THC : le **HU-210** (11-hydroxy- Δ^8 -THC-diméthylheptyl) et le **CP-55940**.

Le HU-210 est une molécule agoniste induisant une réponse cellulaire maximale, grâce à une affinité maximale pour les deux récepteurs.



Contrairement aux deux précédentes, le **WIN-55212-2** ne dérive pas du Δ^9 -THC, mais est un aminoalkylindole.

Il possède une affinité plus importante pour CB₂ que pour CB₁.



Ces trois molécules apporteront une meilleure activité relative intrinsèque et une meilleure affinité sur les deux types de récepteurs que le Δ^9 -THC [*Tableau 2*].

Ligands des récepteurs	Ki (CB ₁) (nM)	Ki (CB ₂) (nM)	Ki(CB ₂)/Ki(CB ₁)
Δ^9 -THC	41 (± 2)	36 (± 10)	0,88
HU-210	0,061 ($\pm 0,007$)	0,52 ($\pm 0,04$)	8,52
CP-55,940	0,58 ($\pm 0,07$)	0,69 ($\pm 0,02$)	1,19
WIN-5512-2	1,9 ($\pm 0,09$)	0,28 ($\pm 0,16$)	0,15

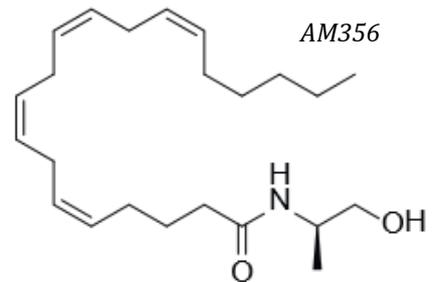
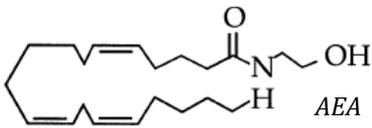
Ki : affinité de liaison du ligand pour son récepteur.

Ki(CB₂)/Ki(CB₁) : indicateur du potentiel d'usage récréatif. Un ratio élevé indique une préférence pour le récepteur CB₁.

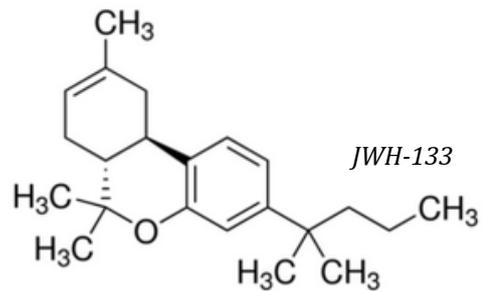
Tableau 2 : Comparaison de l'affinité des agonistes non sélectifs synthétiques avec celle du Δ^9 -THC pour les récepteurs cannabinoïdes (62)

(b) Sélectifs CB₁

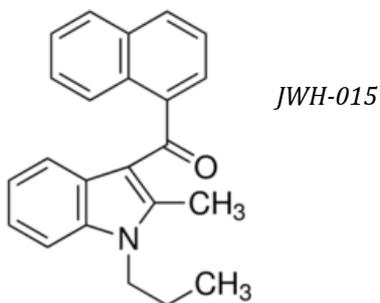
Tous les agonistes sélectifs CB₁ sont des eicosanoïdes, dérivés de l'AEA. On retrouvera l'**AM356** (méthanandamide), l'**ACEA** (arachidonyl-2'-chloroethylamide), l'**ACPA** (arachidonylcyclopropylamide) et l'**O-1812**.

(c) Sélectifs CB₂

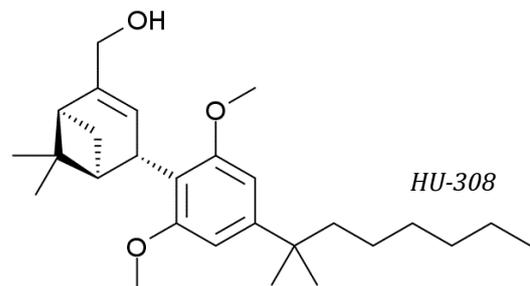
Certains agonistes sélectifs de CB₂ seront dérivés du Δ⁹-THC : le **L-759633**, le **L-759656** et le **JWH-133**.



Le **JWH-015** et l'**AM1241** seront des aminoalkylindoles.



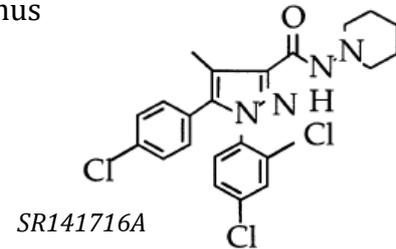
On peut également citer le **HU-308**.



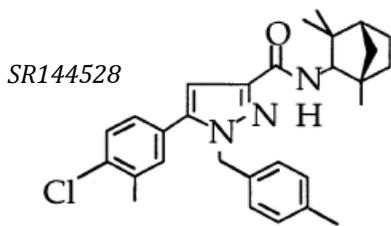
2) Les antagonistes synthétiques

(a) Sélectifs CB₁

Les trois antagonistes sélectifs CB₁ les plus connus sont le **SR141716A**, l'**AM251** et l'**AM281**.



(b) Sélectifs CB₂



Les deux antagonistes sélectifs CB₂ les plus connus sont le **SR144528** et l'**AM630**.

Ces antagonistes sélectifs permettront de mettre en évidence si CB₁ et/ou CB₂ sont responsables de l'activité recherchée.

Ils peuvent également être classés comme agonistes inverses. En effet, bien qu'ils bloquent l'activité des agonistes, leur liaison sur les récepteurs en absence de ceux-ci va entraîner un effet inverse. Ce phénomène repose sur l'idée que le récepteur et son système de transduction, conduisant à un effet, auraient une activité basale en absence de tout ligand. La liaison d'un agoniste l'augmenterait, alors que celle d'un agoniste inverse la diminuerait.

(c) Neutres

Ils bloquent les réponses des agonistes, mais n'entraînent pas d'effets inverses en absence de ligands.

Certaines de ces molécules synthétiques, tout comme les autres cannabinoïdes, peuvent se lier à d'autres récepteurs comme le VR₁ (agonistes eicosanoïdes) ou encore le récepteur adénosine A₁ (SR141716A et AM251) (44).

D'autres molécules synthétiques ont été créées à des fins récréatives, permettant une alternative légale au cannabis. Ce dernier point sera détaillé dans la troisième partie.

B. Les applications thérapeutiques

1) La douleur

(a) Rappels physiologiques sur la douleur

La transmission et la perception de la douleur par notre organisme sont possibles *via* un acheminement complexe. Le ressenti de ce signal d'alerte pourra être accompagné de réponses motrices et comportementales, qui auront pour but de préserver l'intégrité de notre corps.

Nous allons revoir quelques bases de ces mécanismes afin de mieux comprendre l'intervention des cannabinoïdes. Les principales actions seront représentées par une numérotation, incluse dans un schéma explicatif [*Figure 7*].

Le message douloureux ou stimulus nocicepteur active des récepteurs périphériques : les nocicepteurs. En réalité, ce sont des terminaisons libres de neurones sensoriels primaires (protoneurones), présentes au niveau des tissus cutanés, musculaires striés ou lisses (vaisseaux, viscères), articulaires et osseux. Ils transformeront ce stimulus en potentiel d'action.

Il sera alors transmis aux structures supérieures tout d'abord grâce à des voies afférentes jusqu'à la ME, puis l'information sera véhiculée à travers les faisceaux ascendants médullaires jusqu'au SNC (63).

La transmission du signal au niveau spinal (corne postérieure) se fait du protoneurone à un neurone secondaire ou deutoneurone, grâce à la libération de substances au niveau de la synapse :

- des acides aminés excitateurs (AAE), tels que le glutamate (neuromédiateur principal) ou l'aspartate ;
- des neuropeptides, tels que la substance P (SP), la cholécystokinine(CCK) ou le CGRP (peptide lié au gène de la calcitonine)⁽¹⁾ (64).

La libération de ces substances neuroactives est dépendante des opioïdes endogènes, du GABA (Acide Gamma Amino-Butyrique), mais également des cannabinoïdes endogènes.

Trois faisceaux ascendants seront impliqués ici : les voies spino-thalamique, spino-réticulaire et spino-ponto-mésencéphalique.

Il n'existe pas de centre unique de la douleur au niveau du cerveau, mais les neurones se projettent essentiellement vers le mésencéphale et le thalamus.

Le deutoneurone assure la transmission spino-thalamique⁽²⁾. Un troisième neurone assure la transmission thalamo-corticale⁽³⁾.

Comme dans d'autres structures, il existe différents mécanismes de contrôle de la douleur, facilitateurs ou inhibiteurs, au niveau spinal et supraspinal.

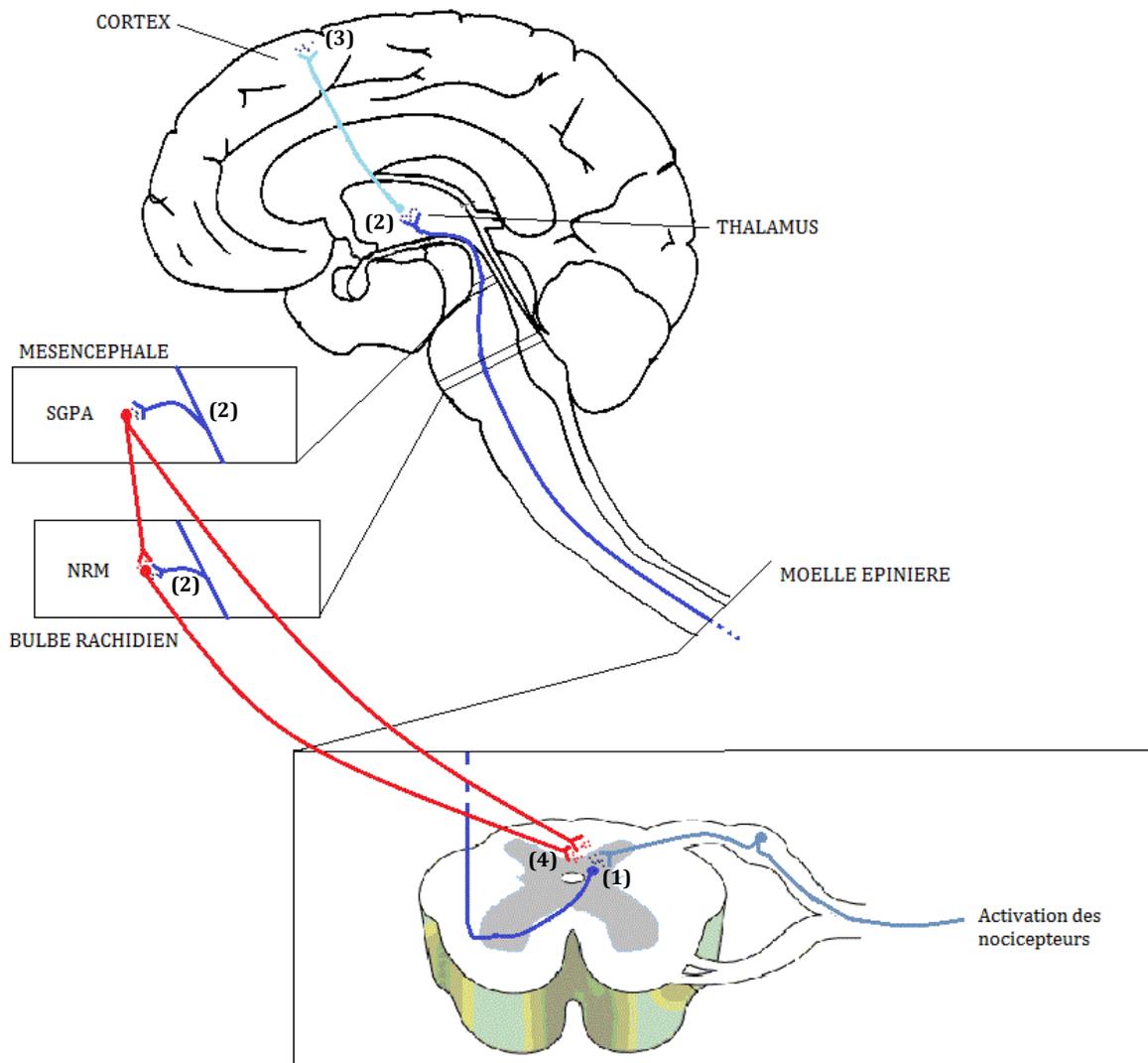
Il existe plusieurs systèmes descendants régulant la transmission des messages nociceptifs. Ils partent du tronc cérébral, mettant en jeu la SGPA et le noyau raphé magnus (NRM), pour aboutir au niveau de la corne postérieure de la ME. Ces rétrocontrôles majoritairement négatifs se feront par l'intermédiaire de plusieurs NT :

- des amines : noradrénaline (Nad), 5-HT ou Dop ;
- des opiacés endogènes : enképhaline, β endorphine ou dynorphine⁽⁴⁾ (63).

En termes de contrôles descendants, on retrouve également l'implication du bulbe rostroventromédian (RVM), possédant deux types de neurones se projetant dans la corne dorsale de la ME : les cellules « off » et les cellules « on ». Les cellules « off » seront activées par l'inhibition descendante et inhiberont la transmission de la nociception. Elles seront inhibées par la stimulation nociceptive. A l'opposé, les cellules « on », inactives en temps normal, seront activées par l'information de la douleur et faciliteront sa transmission (64).

Parmi les autres systèmes, que nous ne détaillerons pas ici, on retrouve :

- un contrôle inhibiteur médullaire, du à des interneurons situés au niveau de la substance grise. On parlera de la théorie du « control gate » [*Annexe 3*] ;
- des contrôles inhibiteurs diffus induits par la nociception [*Annexe 4*] ;
- un contrôle par les centres supérieurs du SNC, modulant l'aspect désagréable de la douleur (63).



Légende

— Neuron sensoriel ou protoneurone

⋯ NT de la douleur (substance P, glutamate...)

Voies ascendantes

— Deutoneurone

Voies descendantes inhibitrices

— Transmission thalamo-corticale

⋯ NT inhibiteurs (opioïdes endogènes, sérotonine, noradrénaline...)

- (1) – Transmission du signal nociceptif au niveau spinal par la libération de NT de la douleur par le protoneurone qui vont activer le deutoneurone
 (2) – Transmission du message douleurs via trois voies ascendantes : spino-thalamique, spino-réticulaire et spino-ponto-mésencéphalique
 (3) – Transmission thalamo-corticale via un troisième neurone
 (4) – Rétrocontrôle négatif inhibant la transmission du signal nociceptif au niveau de la ME

Figure 7 : Illustration simplifiée de la transmission de la douleur

(b) Action antinociceptive des cannabinoïdes

Des propriétés des cannabinoïdes, l'activité antinociceptive est celle la plus étudiée, et donc la plus détaillée.

Les récepteurs aux cannabinoïdes seront présents en quantité importante dans les régions contrôlant la transmission et la modulation de la douleur, telle que la SGPA ou le RVM, la corne dorsale de la ME ainsi qu'en périphérie (14). L'action antinociceptive se fera donc aux trois différents niveaux. Même si les deux types de récepteurs seront impliqués, les CB₁ joueront un rôle majeur.

Les différentes actions possibles seront représentées par une numérotation, incluse dans un schéma explicatif [*Figure 8*].

Au niveau supraspinal, les cannabinoïdes n'agiront qu'à travers CB₁. Dans la SGPA, l'inhibition présynaptique de la transmission GABAergique induira l'activation de la voie inhibitrice descendante, tout comme la stimulation de la libération de NT tels que la Dop ou la Nad (même si minoritaire)⁽¹⁾. L'action se fera également par le biais du système opioïde⁽²⁾ (65). Dans le RVM, ils moduleront l'activité des cellules « On »/ « Off ».

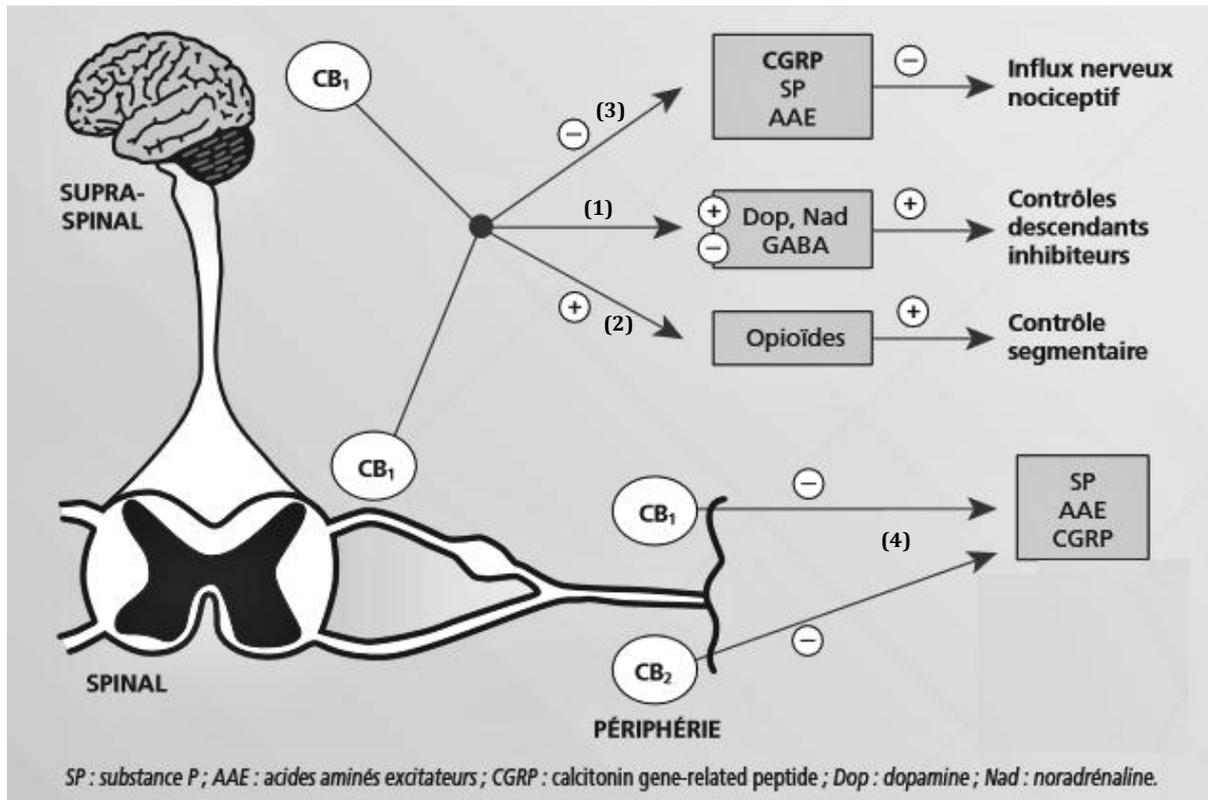
Au niveau spinal, les CB₁ seront présents à différents niveaux :

- au niveau présynaptique des voies afférentes terminales ;
- au niveau terminal des neurones intrinsèques ;
- au niveau terminal des neurones efférents de la voie supraspinale ;
- action topique également suggérée au niveau de la ME (14).

La sensibilité nociceptive sera supprimée par l'influence sur la libération des AAE et des peptides (SP ou CGRP)⁽³⁾, la neutralisation de la dépolarisation de la membrane ou la modification de l'exocytose à travers les canaux Ca²⁺/K⁺.

Il semblerait que les récepteurs VR puissent participer à ces réponses face à la douleur, les VR₁ étant présents au niveau des neurones sensoriels et répondant aux stimuli nociceptifs (45).

Au niveau périphérique, les récepteurs CB₁ et CB₂ joueraient un rôle synergique d'inhibition du message douloureux en agissant sur la libération de certaines substances⁽⁴⁾ (7). Même si ce rôle est mal défini, la CB₂ diminuerait également la libération de médiateurs pro-inflammatoires (66).



- (1) – Inhibition présynaptique de la transmission GABAergique et stimulation de la libération de NT tels que la Dop ou la Nad (au niveau de la SGPA) vont induire l'activation de la voie inhibitrice descendante
- (2) – Stimulation du contrôle segmentaire du système opioïde (processus qui se produit à chacun des segments de la moelle, correspondant à chaque vertèbre)
- (3) – Inhibition de la libération des AAE et des peptides (SP ou CGRP) qui va supprimer la sensibilité nociceptive
- (4) – Inhibition de la libération des AAE et des peptides (SP ou CGRP) au niveau périphérique

Figure 8 : Rôle des cannabinoïde dans la modulation de la douleur (65)

L'effet antinociceptif des cannabinoïdes est le plus connu et est également reconnu. En effet, les données actuelles sont au stade préclinique et même certaines études cliniques ont été réalisées quant à leur utilisation comme agent analgésique potentiel.

Les recherches expérimentales ont permis de mettre en avant l'efficacité des cannabinoïdes sur les douleurs neuropathiques (lésion nerveuse, neuropathie du diabétique...), inflammatoires et cancéreuses.

La voie d'administration quant à elle sera à adapter en fonction des besoins, car elle influencera l'efficacité du traitement. Par exemple, lors de douleurs inflammatoires, il peut être intéressant d'explorer la voie locale afin d'éviter les EI systémiques (67; 68).

Enfin, il a été démontré que l'activité antinociceptive lors d'une douleur neuropathique est renforcée lors d'une administration préventive (69).

Même si les études chez l'Homme ont montré une efficacité des cannabinoïdes face à certaines douleurs, leur rôle n'est pas encore clairement défini. Certaines études suggèrent même un intérêt limité de ces substances du fait de leurs EI (sédation, assoupissement) ou d'un manque de bénéfice net comparé aux antalgiques de référence. En 2001, un examen de tous les essais randomisés réalisés avec des cannabinoïdes a conclu que dans la douleur d'origine cancéreuse, ils étaient aussi efficaces que la codéine (à des doses limitant les effets déprimeurs centraux) (70).

Une étude de 2013 sur le potentiel analgésique des cannabinoïdes a réalisé un tableau comparatif avec les opioïdes, regroupant les analyses de plusieurs essais [Annexe 5].

La rareté des études en double aveugle *versus* placebo ne permet pas de conclure à une efficacité clinique des cannabinoïdes dans la prise en charge de la douleur (71).

Malgré tout, leur efficacité rapportée dans différentes douleurs neuropathiques pourrait devenir une application intéressante, car ce type de symptôme reste souvent réfractaire aux principaux traitements, tels que la morphine (71; 72). Nous verrons d'ailleurs dans la troisième partie que le Marinol®, médicament disponible en France sous demande d'ATU_N, est le plus souvent prescrit pour ce type de douleur.

(c) Action synergique avec les opioïdes

Pourquoi aurions-nous besoin un nouvel analgésique ?

Les opioïdes restent aujourd'hui le seul traitement des douleurs importantes. Cependant, ces derniers présentent de nombreux effets secondaires (sédation, perte d'appétit, nausée en début de traitement, constipation, dépression respiratoire et un risque d'hyperalgésie aux opioïdes) et contre-indications, ainsi que des phénomènes de tolérance et de dépendance importants.

Il serait donc intéressant de rechercher une alternative, voire un complément.

Les cannabinoïdes et les opioïdes ont une action synergique, les cannabinoïdes agissant comme des agents épargneurs des opioïdes (45).

En effet, l'administration systémique concomitante de doses inactives d'agonistes opioïdes et cannabinoïdes induit une analgésie qui peut être bloquée par le SR141716A (antagoniste CB₁) ou la naloxone (73).

Par ailleurs, les récepteurs CB₁ ne sont pas impliqués dans la réponse antinociceptive aux opioïdes exogènes ; en revanche, leur activation facilite la libération d'opioïdes endogènes (74).

Au niveau supraspinal, l'activation des récepteurs CB₁ favorise la libération d'opioïdes se fixant aux récepteurs opioïdes μ , alors qu'au niveau spinal, les cannabinoïdes agiraient en induisant la libération de dynorphine, agoniste des récepteurs opioïdes κ . L'action de cette dernière inhibe la libération de SP, impliquée dans la transmission douloureuse, et favorise l'activation des récepteurs μ (71; 73).

L'interaction préalablement évoquée avec le système NMDA pourrait participer à l'atténuation de la tolérance aux morphiniques et expliquer la potentialisation des effets antalgiques lors d'association cannabinoïdes et morphiniques (71).

La plupart des études réalisées chez l'Homme ont été effectuées sur des sujets sains. Il faudrait aujourd'hui étudier cette synergie sur des modèles pathologiques spécifiques.

Une étude sur des rats a démontré une activité équivalente entre une forte dose de morphine en administration sous-cutanée, une forte dose de Δ^9 -THC en intrapéritonéale et une combinaison d'une faible dose de chaque. De plus, la combinaison a mis en évidence une diminution du développement de tolérance pour l'un comme pour l'autre des composés (75). Cette synergie d'action a été prouvée par voie systémique et topique. De plus, un prétraitement avec l'HU-210 (agoniste non sélectif) permet d'augmenter l'effet antinociceptif et de diminuer le développement d'une tolérance à la morphine (76).

Une même réaction a pu être observée avec des patches de fentanyl et de buprénorphine (77).

Une étude randomisée en double aveugle évaluant 30mg de morphine et 20mg de Δ^9 -THC ou une combinaison des deux dans des conditions de douleur expérimentale chez des sujets sains et volontaires a été réalisée. Alors qu'un effet hyperalgique est observé lorsque le Δ^9 -THC est utilisé seul, celui-ci disparaît dans le cas de l'association avec la morphine. Dans ce cas, une action analgésique légèrement additive est observée, mais aucune conclusion définitive sur une synergie d'action ne peut en être tirée (45).

L'adjonction de cannabinoïdes permettrait de diminuer la quantité d'opioïdes nécessaire et donc leurs EI. Seulement il semblerait que parfois cela n'apporte aucun avantage.

2) Les pathologies neurologiques

(a) La sclérose en plaques

(1) Rappels sur la sclérose en plaques

La SEP est une maladie chronique, progressive et auto-immune du SNC. Elle est caractérisée par un large tableau de symptômes, dont les plus communs sont une mobilité restreinte, de la spasticité, de la fatigue, des déficits sensoriels, une paralysie, de la douleur, des dysfonctionnements cognitifs ainsi que de la vessie, une dépression et une déficience visuelle.

La spasticité est l'un des symptômes les plus communs de la SEP, puisqu'elle affecte 80% des patients au cours de la maladie. Des lésions au niveau des neurones moteurs supérieurs seraient à l'origine de ces troubles du contrôle sensori-moteur. Elles se traduiront par une faiblesse et une raideur musculaire, ainsi que des troubles de l'activité motrice fine, souvent associés à une hypertonie, des douleurs et des spasmes. Ce symptôme à lui seul dégrade considérablement la qualité de vie des patients. Il aura tendance à s'aggraver au cours de la maladie, même si des formes sévères sont possibles dès les premières années (78).

Afin de prendre en charge ce symptôme, un programme thérapeutique pouvant associer de la kinésithérapie, de l'ergothérapie, de l'appareillage ou de l'auto-rééducation est possible. Ce type de solution sera mise en place lors d'une spasticité discrète, à respecter car elle peut en partie compenser la gêne fonctionnelle du déficit moteur.

En revanche, pour les formes plus sévères, pouvant majorer une incapacité motrice et causer des douleurs, une perte d'autonomie et des difficultés de prise en charge ; des traitements médicaux ou chirurgicaux peuvent être envisagés :

- dans le cas de manifestations focales ou plurifocales de la spasticité, le traitement fait appel en priorité à des traitements locaux (toxine botulique) ;
- en cas de spasticité diffuse, des antispastiques oraux seront mis en place comme le baclofène, le dantrolène, la tizanidine (nécessite une ATU de cohorte (ATU_C)) ou les benzodiazépines (en dehors de son AMM). Ils sont utilisés en monothérapie ou en association. Mais dans de nombreux cas, ils ne soulagent pas suffisamment ou alors au prix d'effets secondaires difficilement supportables pour les patients ;
- l'administration intrathécale de baclofène ou les interventions chirurgicales (neurotomie, ténotomies, autres techniques neuro-orthopédiques) seront proposées à un stade évolué de la maladie (79).

Au vue de ces limites, il devenait important de trouver une molécule alternative.

(2) Rôles des cannabinoïdes

L'intérêt des cannabinoïdes dans la SEP peut être expliqué à travers l'action du système endogène. Afin de mieux expliquer ce mécanisme, une numérotation associée à chaque étape du processus sera intégrée à un schéma [Figure 9] (80). Il a été démontré que les récepteurs CB₁ étaient la principale cible des cannabinoïdes afin d'avoir un effet antispastique (81).

Les NT glutamate et GABA sont libérés grâce à une entrée d'ions Ca^{2+} suite à l'arrivée d'un potentiel d'action au niveau présynaptique du neurone⁽¹⁾.

Le GABA va se lier à son récepteur GABA-R et induire un signal inhibiteur⁽²⁾. Le glutamate, quant à lui, va se lier à son récepteur ionotrope iGlu-R conduisant à la dépolarisation de la membrane dans le neurone postsynaptique, créant ainsi un signal excitateur⁽³⁾.

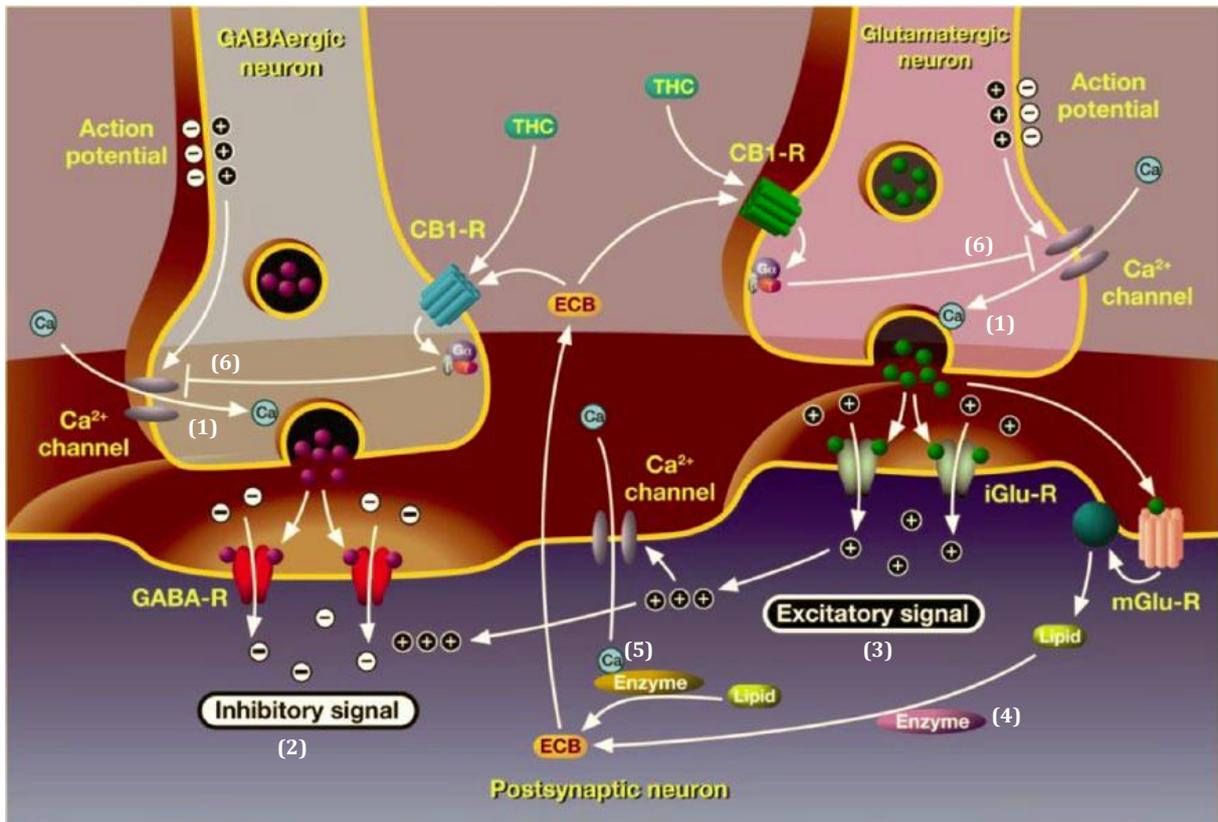
La synthèse d'endocannabinoïdes est provoquée par l'activation des récepteurs postsynaptiques métabotropes du glutamate mGlu-R⁽⁴⁾ et des niveaux de calcium cytoplasmiques élevés⁽⁵⁾. Ils vont alors activer les récepteurs CB_1 et inhiber ainsi l'afflux de calcium présynaptique et donc la libération des NT⁽⁶⁾ (80).

Les cannabinoïdes utilisés en thérapeutique vont imiter le mécanisme rétroactif négatif des endocannabinoïdes au niveau du SNC et SNP, modulant ainsi les impulsions au niveau des synapses. De ce fait, ils vont réduire les effets excitateurs du glutamate, typiques lors de spasticité.

Ils vont même agir en synergie afin d'augmenter les effets analgésiques sur les muscles (78).

Grâce à ce mécanisme, les cannabinoïdes joueront un rôle dans le soulagement de la spasticité, mais également des tremblements, de la douleur et de la nycturie engendrés par la SEP (45). Cette possibilité d'amélioration du bien-être des patients a été démontrée dans de nombreuses études cliniques. En revanche, il ne faut pas oublier que d'autres se montrent peu favorable à leur utilisation (82).

Une caractéristique intéressante des cannabinoïdes a également été démontrée lors d'une étude expérimentale, qui pourrait apporter un bénéfice supplémentaire pour la gestion de la SEP : leurs capacités à réduire les inflammations neuronales (83) et à promouvoir la remyélinisation (84), peuvent ralentir le processus neurodégénératif de la maladie.



- (1) - L'arrivée d'un potentiel d'action au niveau présynaptique des neurones glutamatergique et GABAergique induit une entrée de Ca^{2+} et donc la libération de NT (GABA ou glutamate)
- (2) - Fixation au niveau postsynaptique du GABA à son récepteur GABA-R, provoquant un signal inhibiteur
- (3) - Fixation au niveau postsynaptique du glutamate à son récepteur ionotrope iGlu-R, provoquant un signal excitateur
- (4) - Fixation au niveau postsynaptique du glutamate à son récepteur métabotrope mGlu-R, conduisant à la synthèse d'endocannabinoïdes (ECB)
- (5) - L'entrée de Ca^{2+} au niveau postsynaptique suite à l'activation des iGlu-R induit la synthèse d'ECB
- (6) - Les ECB agissent au niveau présynaptique des neurones glutamatergique et GABAergique en se liant aux récepteurs CB_1 . Ils vont alors inhiber l'entrée de Ca^{2+} et donc la libération de NT

Figure 9 : Mode d'action des cannabinoïdes dans la médiation neuronale (80)

(b) Autres

(1) **La maladie de Parkinson**

Les cannabinoïdes peuvent avoir un effet neuroprotecteur qui pourrait être exploité dans le traitement de maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, la chorée de Huntington ou la maladie de Parkinson. Cependant, pour la plupart, les résultats n'ont pas dépassé les recherches expérimentales (82).

La maladie de Parkinson est une maladie neurologique lente caractérisée par une perte des neurones dopaminergiques dans le mésencéphale. Une modulation du système endocannabinoïde a pu être observée chez les patients parkinsoniens. Ce dernier est présent au niveau du circuit des neurones de ganglions de la base dans lesquels il interagit de façon bidirectionnelle avec le système dopaminergique et signalisation glutamatergique et GABAergique. En le ciblant, on pourrait améliorer les troubles moteurs (dyskinésies, dyskinésies induites par la lévodopa (LID)...), mais également fournir une neuroprotection (aptitude à supprimer l'excitotoxicité, l'activation gliale et les dommages oxydatifs qui provoquent la dégénérescence des neurones dopaminergiques). Malgré les thérapeutiques existantes, aucune ne traite efficacement ces deux cibles actuellement.

En revanche, les résultats obtenus sont contradictoires. La majorité des études ont été réalisées sur des animaux et il n'existe que très peu d'essais cliniques (85). De plus, l'intérêt d'administrer des cannabinoïdes pour traiter les dyskinésies chez des patients parkinsoniens reste controversé car ils semblent efficaces lors de LID mais pas lorsqu'elles sont dues à des troubles moteurs liés à l'évolution de la maladie (82).

(2) **L'épilepsie**

Le pouvoir anticonvulsivant des cannabinoïdes a également été mis en avant. Les données précliniques et préliminaires des études chez l'Homme suggèrent que le CBD et le Δ^9 -THC peuvent être efficaces dans le traitement de certains patients souffrant d'épilepsie. Toutefois, ces résultats sont extrêmement limités, et aucune conclusion ne peut être tirée (86).

En opposition, il existe de nombreuses documentations éprouvant leur efficacité dans le traitement des crises épileptiques. En effet, chez certains patients, les cannabinoïdes peuvent déclencher des crises (87). De plus, il y a un risque d'interaction médicamenteuse avec certains traitements antiépileptiques. Par exemple, on a pu observer une augmentation du métabolite N-desméthyl du clobazam lorsqu'il est associé, et donc une augmentation des effets anticonvulsivants et toxiques de ce dernier (88).

Mais ces risques d'EI seraient inférieurs aux bénéfices potentiels. L'utilisation de ceux-ci n'en devra pas pour autant être réalisée sans précautions (86).

3) La stimulation de l'appétit et le traitement des nausées et vomissements

Les effets orexigène et antiémétique des cannabinoïdes ont été mis en évidence, encourageant leur utilisation dans le traitement des effets secondaires des chimiothérapies anticancéreuses et des pertes de poids accompagnant l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

(a) Prévention et traitement des nausées et vomissements

Le pouvoir antiémétique des cannabinoïdes sera utilisé dans le traitement des N/V induits par un traitement chimiothérapique, c'est-à-dire par des cytostatiques. Certains patients, consommateurs de cannabis, ont découvert que ces symptômes s'en trouvaient réduits. C'est ce qui a incité des chercheurs à tester le cannabis pour une telle indication (57). Mais l'arrivée dans les années 1990 d'une nouvelle gamme de médicament, les « sétrons », a entraîné une baisse d'intérêt pour les cannabinoïdes. Ces antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₃ sont très efficaces dans ce type d'indication (82). Toutefois, certains patients ne semblent pas entièrement soulagés par ces molécules et celles-ci ne seraient pas aussi bénéfiques sur les N/V retardés (45).

La propriété antiémétique des cannabinoïdes n'est pas encore bien comprise, mais elle a été reliée à l'activation des récepteurs CB₁ se trouvant sur le plexus entérique, le système parasympathique présynaptique et le SNC (en particulier au niveau du cervelet, de l'hypothalamus et du centre de vomissements dans la medulla). La stimulation ou le blocage des CB₁ peut inhiber ou provoquer le vomissement d'une manière dose-dépendante, impliquant des cannabinoïdes endogènes dans les circuits émétiques (89).

Il a été prouvé, par de nombreuses études, que les cannabinoïdes ont une activité antiémétique significative, que ça soit face à un placebo ou en comparaison avec un autre traitement.

Prenons l'exemple du dronabinol (Marinol®), pouvant être utilisé pour traiter ces mêmes symptômes. Les résultats obtenus l'ont montré plus efficace qu'un placebo (même si certains patients ont préféré le placebo à cause des effets secondaires) (90) et, en association avec de la prochlorpérazine, plus puissant que tout autre médicament seul (91). En revanche, la combinaison du dronabinol et de l'ondansétron n'a pas été jugée meilleure (92).

L'efficacité du nabilone (Cesamet®) a également été explorée. Il a été démontré que par voie systémique, il était plus efficace qu'un placebo, la dompéridone et la prochlorpérazine, mais moins efficace que la métoclopramine et la chlorpromazine (93). Cependant, comme le dronabinol, il induit des EI conséquents. Une administration conjointe avec de la dexaméthasone a été jugée supérieure au nabilone seul, et présente également moins d'effets secondaires (94). Sa combinaison avec la prochlorpérazine n'a pas montré d'avantages (95).

Mais attention, il semblerait que lorsqu'il est utilisé sur le long terme, il puisse y avoir un effet paradoxal hyper-émétique, connu sous le nom de « syndrome d'hyper-émèse ». Ce mécanisme est pour le moment inconnu, mais plusieurs hypothèses ont été proposées, comme le fait que la consommation de cannabis chronique puisse conduire à une régulation négative des récepteurs CB₁ (89).

(b) Traitement de la perte d'appétit et de l'amaigrissement

L'utilisation des cannabinoïdes pour stimuler l'appétit sera indiquée dans le traitement de l'anorexie et de la cachexie chez les patients atteints par le VIH. En effet, même si les traitements sont aujourd'hui suffisamment efficaces pour limiter le virus, ils présentent de nombreux EI, dont la perte d'appétit engendrant une chute du poids du patient.

Les cannabinoïdes seront inefficaces dans les cas de troubles des conduites alimentaires (82).

Le mécanisme d'action est là aussi mal défini, mais l'exploration du système endocannabinoïde a révélé deux cibles possibles :

- au niveau du SNC : la libération et l'action d'endocannabinoïdes au niveau hypothalamique permettraient d'avoir un effet orexigène ;
- au niveau périphérique : au niveau de l'intestin, la quantité de récepteurs cannabinoïdes (déjà présents en nombre important) sera augmentée si le patient a faim. Elle se normalisera une fois qu'il aura mangé.

Il semblerait également que les cannabinoïdes augmentent la perception du goût des aliments (le patient aura donc plus de plaisir à manger), notamment pour le sucré (57).

Des études ont été réalisées sur le dronabinol, également prescrit pour cette indication.

Son effet sur la prise alimentaire et de poids corporel est comparable à celui de la marijuana fumée.

Dans une étude *versus* placebo, chez des patients infectés par le VIH dont beaucoup avaient subi une perte de masse corporelle, il a été relié à l'amélioration de l'appétit et des nausées, bien qu'il n'y ait pas d'effet significatif sur le poids. Dans le prolongement de cette étude, celui-ci est resté stable chez les patients traités avec le dronabinol (96).

Les cannabinoïdes pourront donc stimuler l'appétit, mais ils possèdent également un large spectre d'actions sur différents symptômes comme les N/V, la douleur ou même sur l'humeur du patient. En effet, certains sidéens prenant du Marinol® pour traiter leur perte de poids trouvent également que cela diminue leur sentiment nauséux. Ceci étant, les études cliniques ont révélé qu'ils n'étaient pas plus actifs que les molécules de références (97).

Lors d'une utilisation chronique, on observe une certaine tolérance, voir une inversion de cet effet (82).

4) Les cellules immunitaires et tumorales

L'application des cannabinoïdes dans le traitement de maladies inflammatoires ou de cancers est très complexe puisque leurs effets sont aléatoires suivant le type de cellule, le ligand et le temps de traitement. Ils ont donc un rôle modulateur, supprimeur ou stimulant, de la réponse immune et inflammatoire. Ils agissent majoritairement à travers la voie de signalisation des MAPK (que nous avons détaillée dans le chapitre précédent), via les deux types de récepteurs.

Cependant, il existe peu d'études, souvent réalisées sur les animaux et les cultures cellulaires, et les résultats peuvent être contradictoires (6).

Dans le cas du traitement de cancers, des recherches récentes ont permis d'éclaircir certains mécanismes d'action.

L'activation de CB₁ peut réduire la prolifération des cellules cancéreuses *in vitro*, et diminuer la croissance tumorale, l'angiogenèse et la dissémination des cellules cancéreuses métastatiques *in vivo*. CB₂ médite également des effets antitumoraux.

De plus, la stimulation de CB₁ semble augmenter son expression en parallèle au niveau des tumeurs et des cellules cancéreuses, mais diminuer au niveau des cellules saines (98; 99).

La preuve a été faite que certaines cellules cancéreuses augmentent la production d'endocannabinoïdes, comme l'AEA ou le 2-AG, et que ceux-ci, à travers les récepteurs cannabinoïdes, inhibent la prolifération et l'invasion de ces cellules (100).

Le problème de spécificité des cannabinoïdes exogènes limitent les applications thérapeutiques dans ce type de pathologie. En revanche, l'utilisation des molécules potentialisant l'effet protecteur du système endocannabinoïde qui vient d'être mis en avant, serait une solution (44).

5) Autres

(a) Asthme

L'application du cannabis chez des patients asthmatiques a été envisagée puisqu'il possède des propriétés broncho-dilatatrices, à travers les récepteurs CB₁.

Il n'est bien évidemment pas recommandé de fumer du cannabis à cause de son effet irritant sur les muqueuses, mais une prise orale pourrait être utilisée. De plus, les potentiels antiallergique et anti-inflammatoire du Δ^9 -THC peuvent également être bénéfiques ici.

Cependant, l'effet sera dépendant de l'état de contractilité des muscles bronchiques. Bien que les cannabinoïdes aient un pouvoir calmant lorsque ces muscles sont contractés, leur effet sera inverse lorsqu'ils seront dans un état de relaxation. Ils pourront donc provoquer une crise de toux, voire déclencher une crise d'asthme.

Les connaissances et les résultats actuels ne permettent pas de conclure sur une réelle efficacité sur les bronchospasmes (57; 6).

(b) Glaucome

Le glaucome se caractérise par une augmentation de la pression intraoculaire (30-40mm de mercure, contre 10 à 21mm de mercure chez un patient sain) qui induira une dégradation lente du nerf optique. Cette maladie, dont la fréquence d'apparition augmente avec l'âge, est la plus grande cause de cécité irréversible.

Les dérivés du cannabis sont depuis longtemps utilisés pour traiter les glaucomes. Ils vont agir à travers CB₁, présents au niveau de la rétine (cellules en bâtonnet, horizontales et amacrines) et de l'œil antérieur (corné, iris et corps cilié). L'activation des récepteurs entraîne une réduction de la production du liquide intraoculaire ainsi qu'une augmentation de son écoulement, et donc une diminution de la pression.

Mais ce ne sont pas leurs seuls effets sur la préservation des capacités visuelles. Ils induisent également une dilatation des petits vaisseaux, assurant une meilleure irrigation sanguine. De plus, ils inhibent la libération locale de glutamate et jouent un rôle de capteurs de radicaux libres, protégeant ainsi le nerf optique.

La présence des récepteurs cannabinoïdes et du système endogène dans l'œil devrait permettre le développement de préparations à application locale, afin d'éviter les effets psychoactifs. Le problème est que les cannabinoïdes ne sont pas solubles dans l'eau et, de ce fait, il est difficile de trouver un excipient adapté. Aujourd'hui, aucun conditionnement de ce type n'est disponible (57; 6; 101).

III. Les médicaments

A. Premiers médicaments

Vers la fin du XIX^{ème} siècle, la reconnaissance des produits à base de cannabis comme médicaments étaient répandue en Europe et en Amérique.

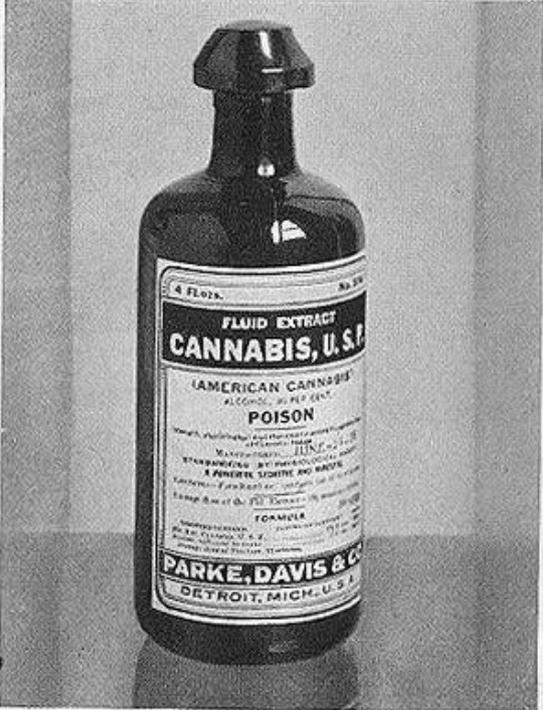
L'entreprise pharmaceutique allemande Merck de Darmstadt était le premier producteur de préparations cannabiques en Europe, dont le « cannabinum tannicum », commercialisé en 1882, le « cannabion » en 1884 et le « cannabin » en 1889.

On administra ces médicaments comme somnifères, analgésiques, aphrodisiaques, antinévralgiques, antirhumatismaux, antidépresseurs mais également comme traitements contre l'hystérie, le *delirium tremens* et les psychoses.

En Grande-Bretagne apparurent les préparations prêtes à l'emploi de Bourroughs, Wellcome & Co. ; aux États-Unis celles de Squibb (New York), Parke Davis & Co (Detroit) [Figure 10] et Eli Lilly & Co.

Parmi tous ces médicaments à base de cannabis, disponibles sur le marché à la fin du siècle, la majorité était administrée par voie orale, environ un tiers constituait des préparations à usage externe et quelques unes devaient être inhalées (comme des cigarettes contre l'asthme) (57).

CANNABIS, U. S. P. (American Cannabis):
 Fluid Extract No. 598.....(Alcohol 80%).. 5.00



Fluid Extract Cannabis, in common with other of our products that cannot be accurately assayed by chemical means, is tested physiologically and made to conform to a standard that has been found to be, in practice, reliable. Every package is stamped with the date of manufacture. *Physiologic standardization was introduced by Parke, Davis & Co.*

This fluid extract is prepared from *Cannabis sativa* grown in America. Extensive pharmacological and clinical tests have shown that its medicinal action cannot be distinguished from that of the fluid made from imported East Indian cannabis. *Introduced to the medical profession by us.*

Average dose, 1½ mins. (0.1 cc).
 Narcotic, analgesic, sedative.

Figure 10 : Préparation de cannabis, distribuée par Parke Davis & Co (102)

B. Les thérapeutiques actuelles

Aujourd'hui, trois médicaments à base de cannabinoïdes sont utilisables en clinique : le Marinol[®], le Cesamet[®] et le Sativex[®].

Nous détaillerons chacun d'entre eux, plus spécifiquement ceux pouvant être prescrits en France, c'est-à-dire le Marinol[®], grâce à une ATU_N [Annexe 6], ainsi que le Sativex[®], premier et seul médicament à base de cannabinoïdes ayant reçu une AMM en France.

1) Le Marinol® (103; 104)

Capsule pour administration orale.

Titulaire : ABB VIE, Inc ; Exploitant : Banner Pharmacaps, Inc.

AMM ➔ à l'étranger : USA, Canada, Afrique du Sud, Australie.

➔ en France : hors AMM, mais le dosage de 2,5mg est disponible sous ATU_N.

Code ATC : A04AD [*Annexe 7*].

Stupéfiant.

Délivrance uniquement en pharmacie hospitalière.

	Présentation	Posologie
Marinol® (Dronabinol)	Capsules de	<u>Stimulation de l'appétit</u>
Délai d'action : 30min à 1 h	2,5mg (boîte de 60),	2,5 à 20mg/jour ⁽²⁾
Durée d'action : 4 à 6 h ⁽¹⁾	5mg (boîte de 25) ou	<u>Traitement N/V</u>
Conservation entre +2 et +15°C, à l'abri de la lumière	10mg (boîte de 60)	5mg/m ² , 4 à 6 fois/jour ⁽³⁾

CLASSIFICATION

⁽¹⁾ Pour les effets psychoactifs, mais il peut agir pendant 24h voir plus lorsqu'il traite la perte d'appétit.

⁽²⁾ Le traitement est initié à 5mg par jour, réparti en 2 prises : 2,5mg avant le repas du midi et 2,5mg après le repas du soir. Diminuez à 2,5mg après le repas du soir ou au coucher si vous observez des EI. Sinon, la posologie pourra être augmentée jusqu'à 10mg 2 fois par jour, si besoin.

⁽³⁾ Dose initiale de 5 mg/m², 1 à 3 heures avant l'administration de la chimiothérapie, puis toutes les 2 à 4 heures après celle-ci, pour un total de 4 à 6 doses/jour. Si la dose initiale est inefficace, et en l'absence d'effets secondaires importants, la dose peut être augmentée par paliers de 2,5 mg/m² jusqu'à un maximum de 15 mg/m²/dose. Il faudra être prudent dans l'escalade de dose car l'incidence des symptômes psychiatriques inquiétants augmente de manière significative à la dose maximale.

Conditions d'utilisation :

Ne pas mâcher, ne pas croquer. A avaler avec de l'eau.

Lors de l'oubli d'une prise, la prendre dès que possible. Ne pas doubler la dose si on ne s'en souvient qu'à la suivante, poursuivre le schéma posologique usuel.

<p>PROPRIETES</p>	<p>-Dronabinol : dérivé synthétique du Δ^9-THC, possédant la même formule chimique. Cannabinoïde agissant sur les récepteurs CB₁ et CB₂ spécifiques du système endocannabinoïde. Induit différents effets pharmacologiques : antiémétique, stimulant de l'appétit, psychoactif (limitant son utilisation) et analgésique. Effets dose-dépendants, soumettant à une forte variabilité interindividuelle.</p> <p>-Absorption de 90 à 95% du produit, forte lipophilie et premier passage hépatique ne permettant qu'à 10 à 20% d'être présent dans la circulation sanguine, forte liaison aux protéines plasmatiques (97%), grand volume de distribution (10L/kg) induisant une excrétion à de faibles niveaux pendant une période de temps prolongée du dronabinol et de ses métabolites (dont 11-OH- Δ^9-THC), pic d'activité au bout de 2 à 4 heures, élimination majoritairement biliaire et dans les urines.</p>
<p>INDICATIONS</p>	<p>-Anorexie associée à la perte de poids chez les patients atteints du VIH.</p> <p>-N/V sévères associés à une chimiothérapie anticancéreuse chez les patients ne répondant pas de façon adéquate aux traitements antiémétiques conventionnels.</p> <p>En France :</p> <p>Préconisé dans le traitement des N/V sévères induits par les chimiothérapies anticancéreuses chez les patients ne répondant pas de façon adéquate aux traitements antiémétiques conventionnels.</p> <p>Mais, majoritairement utilisé dans le traitement des douleurs neuropathiques d'origine centrale. Prescription limitée aux médecins spécialisés, exerçant dans une structure de prise en charge de la douleur chronique.</p> <p>Sous demande d'ATU_N, uniquement pour le dosage de 2,5mg.</p>

<p>EI</p>	<p>EI dose-dépendants et pouvant être stoppés dès l'arrêt du traitement.</p> <p>Légers et transitoires :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Euphorie (13%), vertiges (7%), somnolence (6%), asthénie, altération des perceptions, sécheresse buccale, dilatation des pupilles, douleurs abdominales et nausées. -Action sympathomimétique provoquant une tachycardie, qui peut elle-même conduire à une hypotension orthostatique. <p>Modérés :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Troubles de la mémoire et de la personnalité, altération de l'humeur, rétention urinaire et diminution de la motilité intestinale. <p>Sévères :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Diminution de la coordination motrice, difficulté d'élocution, hypotension, crises d'angoisse et de panique (pouvant conduire à des problèmes cardiaques). <p>Le traitement doit être stoppé lors de réactions psychotiques.</p> <p>Potentiel d'abus faible, dépendance physiologique et psychologique rare (lors de doses élevées sur une période prolongée).</p>
<p>PRECAUTIONS D'EMPLOI</p>	<p>Sujets âgés :</p> <p>Les posologies restent les mêmes pour les personnes âgées, tout en tenant compte qu'elles sont plus sensibles aux effets neurologiques et psychoactifs, ainsi qu'aux problèmes d'hypotension orthostatique.</p> <p>Patient avec des troubles cardiaques :</p> <p>La possibilité d'une hypotension orthostatique, d'une hypertension ou d'une tachycardie est à surveiller. L'arrêt immédiat du traitement doit être envisagé en cas de troubles cardiaques.</p> <p>Sportifs :</p> <p>Produit considéré comme dopant, interdit en compétition.</p> <p>Autres :</p> <ul style="list-style-type: none"> -chez les conducteurs d'engins, de machines ou d'automobiles, de part ses effets au niveau du SNC. -en cas d'antécédents de dépendance à une drogue ou à l'alcool, par risque d'accoutumance au produit. -en cas d'antécédents d'épilepsie ou de crises récurrentes (effet mal défini quant au seuil épiléptogène). -en cas de dépression ou de schizophrénie, par risque d'exacerbation des symptômes. -en cas de grossesse et d'allaitement (aucune étude réalisée).

<p>CONTRE-INDICATIONS</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Allergie aux cannabinoïdes ou à un des excipients du médicament. -Chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale significative. -Chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire grave (cardiopathie ischémique, arythmie, hypertension mal maîtrisée ou insuffisance cardiaque grave). -Chez les patients ayant des antécédents de schizophrénie ou de tout autre trouble psychotique. -Chez les patients < 18 ans, en cas de grossesse ou d'allaitement (pas d'innocuité et d'efficacité établies). <p>☞ <i>Utilisation d'un mode efficace de contraception pour les femmes en âge de procréer.</i></p>
<p>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</p>	<p>Pas d'interaction nécessitant une contre-indication.</p> <p>Attention avec tous traitements sédatifs, hypnotiques et psychoactifs, avec lesquels on aura une addition des effets.</p> <p>Même si cette possibilité n'a pas été démontrée, le dronabinol, possédant une forte liaison plasmatique, peut théoriquement déplacer de cette liaison d'autres substances administrées simultanément et bénéficiant d'un pouvoir de liaison inférieur.</p> <p>Précautions d'emploi :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Amphétamines, cocaïne et autres substances sympathomimétiques ☞ <i>hypertension, tachycardie, risque de cardiotoxicité</i> -Atropine, scopolamine, antihistaminiques et anticholinergiques ☞ <i>tachycardie, somnolence</i> -Amitriptyline et antidépresseurs tricycliques ☞ <i>hypertension, tachycardie, somnolence</i> -Benzodiazépines, barbituriques, alcool, lithium, opioïdes, antihistaminiques, décontractants musculaires et autres dépresseurs du SNC ☞ <i>somnolence, additions de l'effet dépresseur</i> -Barbituriques ☞ <i>diminution de l'élimination</i> -Inhalation de fumée de marijuana -Théophylline ☞ <i>augmentation du métabolisme</i> <p>Cas cliniques (patients ayant fumé de la marijuana) :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Disulfirame et Fluoxétine ☞ <i>réaction hypomaniaque (humeur exaltée associée à une agitation, une hyperactivité, une confiance en soi exacerbée...)</i>

SURDOSAGE

Signes d'une toxicité aiguë : diminution de l'activité, ataxie, catatonie, hypothermie, hypersensibilité tactile, diminution de la fréquence respiratoire et soubresauts corporels.

Dose létale estimée à 30mg/kg par voie intraveineuse.

En cas d'ingestion récente potentiellement grave, recourir à une méthode de décontamination gastro-intestinale. Si le patient est inconscient, assurer une ventilation pulmonaire adéquate et administrer du charbon activé *via* une sonde naso-gastrique.

Placer les patients souffrant de réactions dépressives, hallucinatoires ou psychotiques dans un environnement calme. Possible traitement des signes extérieurs d'agitation par du diazépam.



Figure 11 : Marinol® (Dronabinol) (105)

2) Le Sativex® (79; 106; 107; 108)

Solution transmuqueuse pour pulvérisation buccale.

Titulaire : GW Pharma - Exploitant : Almirall.

AMM ➔ à l'étranger : 25 pays (Canada, Australie, Italie, Suède, Belgique, Israël,...)

➔ en France : janvier 2014.

Code ATC : N02BG10 [*Annexe 7*].

Stupéfiant, délivrance pour 28 jours.

Prescription initiale hospitalière semestrielle restreinte aux neurologues et aux médecins de médecine physique et réadaptation. Renouvellement non restreint.

Non commercialisé au 28 avril 2016.

CLASSIFICATION

	Présentation	Posologie
Sativex® (2.7mg de Δ⁹-THC + 2.5mg de CBD par pulvérisation de 100μL) <i>Conservation entre +2 et +8°C</i> <i>avant ouverture</i>	Flacon de 5,5 ml ou de 10 mL ⁽¹⁾	Après titration ⁽²⁾ , 8 pulvérisations par jour (12 max/jour), avec un intervalle d'au moins 15 minutes entre chaque pulvérisation

⁽¹⁾ Le flacon de 5,5mL contiendra 48 doses après amorçage et pourra être conservé 28 jours après ouverture à température ambiante. Le flacon de 10mL contiendra 90 doses après amorçage et pourra être conservé 42 jours après ouverture à température ambiante. L'amorçage nécessite 2 à 3 pulvérisations. Le nombre de flacon par boîte peut être de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 ou 12.

⁽²⁾ Titration permet de déterminer si le patient est « répondeur » au traitement.

Augmentation progressive d'une pulvérisation par jour pendant les 2 premières semaines jusqu'à atteindre une dose individualisée idéale [*Tableau 3*]. Pendant cette période, des EI légers et transitoires, le plus souvent des étourdissements, peuvent survenir.

Le nombre de pulvérisations ainsi que les heures d'administration varieront d'un patient à l'autre. Les besoins dépendent des caractéristiques et de la sensibilité aux cannabinoïdes de chaque individu. Cette étape est très importante car si elle est réalisée trop rapidement, le risque d'apparition d'EI augmente.

Vérification au bout de 4 semaines : si une amélioration cliniquement significative de la spasticité et des symptômes associés n'est pas vu par le médecin à ce stade, le traitement doit être arrêté.

En cas d'EI légers à modérés, il est recommandé de poursuivre le traitement avec un nombre constant de pulvérisations ou de le réduire de 1 ou 2 sprays jusqu'à ce que les effets disparaissent. Après cela, le nombre de pulvérisation peut être lentement augmenté dans la fourchette recommandée pour le meilleur soulagement possible de la spasticité.

Les patients peuvent s'administrer les doses tout au long de la journée, à leur propre convenance, pour réduire la spasticité en fonction de leurs symptômes individuels. Tenir un journal peut renforcer la responsabilité et le respect du patient et peut en outre être utilisé par le médecin.

L'instauration ou l'arrêt d'un traitement concomitant pourrait nécessiter une nouvelle titration de la dose.

Conditions d'utilisation :

Agiter le flacon pulvérisateur avant son utilisation et pulvériser le produit à différents endroits de la muqueuse buccale, en prenant soin de changer de site d'application à chaque utilisation.

➤ Une fiche d'utilisation pourra être fournie aux patients afin de mieux appréhender l'utilisation de leur médicament [Annexe 8].

PROPRIETES

- Δ^9 -THC : agoniste partiel des récepteurs CB₁ et CB₂ spécifiques du système endocannabinoïde. Induit différents effets pharmacologiques **antispastique**, analgésique, psychoactifs (limitent son utilisation), antiémétique et stimulant l'appétit. CBD : agit principalement sur CB₂, et peu sur CB₁. Possède des propriétés anti-inflammatoires, neuroprotectrice, myorelaxante, anticonvulsivante, antioxydante et anti-psycho trope. Allège les effets psychotropes du Δ^9 -THC.

Effets dose-dépendants, soumettant à une forte variabilité interindividuelle.

-Absorption rapide (détection dans le plasma 15 minutes après une seule pulvérisation), bonne biodisponibilité apportée par la forme vaporisée, mais influencée par l'alimentation, forte liaison aux protéines plasmatiques (97%), forte lipophilie provoquant une distribution importante dans les graisses puis une lente libération dans le sang à des doses sous-thérapeutiques, métabolisation hépatique, élimination biliaire et dans les urines.

<p>INDICATIONS</p>	<p>-Traitement d'appoint douleurs neuropathiques chez les adultes atteints de SEP (Canada et Israël) et des douleurs modérées à sévères chez les patients cancéreux déjà sous traitement opioïdes insuffisants (Canada).</p> <p>-Soulagement des symptômes de spasticité chez les patients atteints de SEP n'ayant pas répondu aux traitements initiaux et chez qui une amélioration cliniquement significative de ces symptômes a été démontrée pendant un traitement initial.</p> <p>En France :</p> <p>Traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une SEP chez des patients adultes n'ayant pas suffisamment répondu à d'autres traitements antispastiques et chez qui une amélioration cliniquement significative de ces symptômes a été démontrée pendant un traitement initial.</p>
<p>EI</p>	<p>EI dose-dépendants, pouvant être stoppés dès l'arrêt du traitement.</p> <p>Fréquents (1 à 10%) :</p> <p>-Vertiges, étourdissements (4%), fatigue (2.5%), somnolence (1.9%), sécheresse de la bouche (1.2%) et N/V.</p> <p>☞ <i>Légers à modérés, présents surtout pendant les premières semaines mais peuvent être évités par un titrage lent.</i></p> <p>-Risque de lésions de la muqueuse buccale au niveau du site d'application du produit. Possible formation de plaques de leucoplasie (1 à 5%), considérées comme des lésions précancéreuses (incidence augmente avec l'âge et l'usage de substances irritantes telles que l'alcool ou le tabac).</p> <p>☞ <i>Penser à modifier la zone de pulvérisation entre deux prises et ne pas vaporiser le produit sur des muqueuses douloureuses ou enflammées. Une inspection régulière est fortement recommandée.</i></p> <p>Rares :</p> <p>Vision trouble, tachycardie et hypotension orthostatique, troubles gastro-intestinaux (diarrhée, constipation, douleur), troubles généraux (sensations d'ivresse, anorexie, augmentation de l'appétit), troubles du SN (trouble de l'attention, dysgueusie, trouble de l'équilibre, chute, dysarthrie, trouble de la mémoire/amnésie), troubles psychiatriques (désorientation, humeur euphorique, dissociation).</p> <p>Le traitement doit être stoppé lors de réactions psychotiques.</p> <p>Potentiel d'abus faible, dépendance physiologique et psychologique peu probable.</p>

**PRECAUTIONS
D'EMPLOI**

Sujets âgés

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les sujets âgés, bien que des patients jusqu'à 90 ans aient été inclus dans les essais cliniques. Prudence et surveillance étroite s'imposent, particulièrement au risque de chutes lié aux EI du traitement ou à l'association avec un autre traitement (baclofène, benzodiazépine,...).

Patients avec une insuffisance rénale ou hépatique sévère

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale. Toutefois, une exacerbation ou une prolongation des effets de Sativex® est possible chez ces patients. Une évaluation clinique fréquente par un médecin est recommandée chez ces patients.

Patients avec des troubles cardiaques

Une éventuelle de modifications de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle est à surveiller lors de la titration.

Autres

-Résultats non fiables quant à l'influence du Δ^9 -THC sur le seuil épiléptogène

➔ *Prudence si le patient présente des antécédents d'épilepsie ou de convulsion à répétition.*

-Chez les conducteurs d'engins, de machines ou d'automobiles (diminution des capacités)

CONTRE-INDICATIONS

-Allergie aux cannabinoïdes ou à un des excipients du médicament.

-Chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire grave (cardiopathie ischémique, arythmie, hypertension mal maîtrisée ou insuffisance cardiaque grave).

-Chez les patients ayant des antécédents de schizophrénie ou de tout autre trouble psychotique.

-Chez les patients >18ans, grossesse et allaitement (pas d'innocuité et d'efficacité établies).

➔ *Utilisation d'un mode efficace de contraception pour les femmes en âge de procréer (pendant le traitement et durant les 3 mois suivant l'arrêt).*

Pas d'interaction nécessitant une contre-indication.

Attention avec tous traitements sédatifs, hypnotiques et psychoactifs, avec lesquels on aura une addition des effets.

Forte liaison plasmatique, qui peut déplacer de cette liaison d'autres substances administrées simultanément et bénéficiant d'un pouvoir de liaison inférieur. Cet élément sera donc à prendre en compte.

Le Δ^9 -THC et le CBD sont métabolisés dans le foie par diverses isoenzymes du CYP₄₅₀, dont 1A2, 2C9, 2D6, 2C19 et 3A4. Les variations de Δ^9 -THC et CBD obtenus lorsqu'ils associés avec le kétoconazole (inhibiteur 3A4) ou la rifampicine (inducteur 3A4) sont moins importantes que la variabilité d'un sujet à un autre.

Prudence toutefois avec les substrats de 3A4 ou 2C19 : amitriptyline, fentanyl ou ses analogues (alfentanil, sulfentanil), opiacés apparentés ➔ *inhibition par le Sativex®*.

Précautions d'emploi :

-Même s'il peut être utilisé en association avec d'autres traitements antispastiques (baclofène, benzodiazépine...), vigilance du risque accru de chutes de cette l'association.

-Effets synergiques avec autres dépresseurs du SNC comme les opiacés, les inhibiteurs du GABA, les neuroleptiques et l'alcool.

-Digoxine ➔ *risque de surdosage par inhibition de la glycoprotéine P par le CBD*

Signes d'une intoxication : étourdissements, hallucinations, délires, paranoïa, tachycardie ou bradycardie avec hypotension. Possible psychose toxique transitoire.

SURDOSAGE

En cas de surdosage, le traitement doit être symptomatique et de soutien.

**INTERACTIONS
MÉDICAMENTEUSES**



Figure 12 : Sativex® (Δ^9 -THC+CBD) (109)

Jour	Nombre de pulvérisation le matin	Nombre de pulvérisation l'après-midi	Nombre total de pulvérisation 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

Tableau 3 : Schéma de titration du Sativex® (79)

3) Autres

Le Cesamet® ou nabilone, est un analogue synthétique du Δ^9 -THC. Disponible dans plusieurs pays (Canada, Australie, Royaume-Uni et Irlande), il est indiqué dans le traitement des N/V sévères associés à une chimiothérapie anticancéreuse chez l'adulte, à une posologie de 1 à 2mg par prise, 2 à 3 fois par jour (6mg maximum par jour). Ces propriétés (pharmacocinétique, EI, contre-indications, précautions d'emploi et interactions médicamenteuses) sont assez similaires à celles du Marinol® (110; 111).

Le Cannador® est une capsule orale contenant un extrait de plante entière, avec une teneur en Δ^9 -THC standardisée et une quantité CBD contrôlée pour se situer dans une fourchette étroite fixe avec un ratio d'environ 2:1 (2,5mg de Δ^9 -THC et 1,2mg de CBD). Il a été utilisé dans plusieurs essais cliniques et est une marque déposée dans de nombreux pays. Il a été testé cliniquement pour la réduction de la rigidité musculaire, des spasmes et la douleur associée à la SEP, de l'anorexie et de la cachexie chez les patients atteints de cancer et pour la gestion de la douleur postopératoire (112; 113).

Autorisé en Juin 2006, l'Acomplia® (Rimonabant) est un agoniste inverse des récepteurs CB₁ (SR141716A), approuvé dans le traitement de l'obésité (Indice de Masse Corporelle ou IMC $\geq 30\text{kg/m}^2$) ou chez les sujets en surpoids (IMC $\geq 27\text{kg/m}^2$) présentant des facteurs de risques associés (diabète de type II, dyslipidémie). Disponible sur le marché français en mars 2007, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé (ANSM) a suspendu son AMM en octobre 2008 à causes des EI psychiatriques trop importants (troubles dépressifs, anxiété et agressivité) (114; 115).

L'Epidiolex®, formulation liquide de CBD pur d'origine végétale, est un médicament expérimental, du laboratoire GW Pharma, qui n'a été approuvé ni par la Food and Drug Administration (FDA), ni par tout autre organisme de réglementation national aujourd'hui. Récemment, le laboratoire a publié les données de la première étape d'un groupe de quatre études de phase III, dans le cadre du traitement du syndrome de Dravet, une forme d'épilepsie très rare, chez des enfants. Sur 120 patients, ceux traités avec l'Epidiolex® ont montré une réduction moyenne de 39% de leurs crises convulsives, contre 13% sous le placebo. Face à ces résultats, le directeur exécutif du laboratoire, Gover Justin, a annoncé qu'il demanderait à rencontrer la FDA, afin d'approuver la mise sur le marché de ce médicament. Il faut savoir que la FDA n'a à ce jour autorisé aucune thérapie pour ce syndrome, et est très réticente à reconnaître les vertus médicales du cannabis (116; 117).

IV. Les perspectives de recherche

Les études réalisées jusqu'ici sur les capacités thérapeutiques des cannabinoïdes sont limitées : peu d'essais cliniques, avec parfois des méthodes d'évaluation différentes donc non comparables, et même dans certains cas pas valables scientifiquement, le plus souvent sur des Hommes volontaires et sur une courte période. Il manque également d'études comparatives, permettant de placer les médicaments dérivés du cannabis dans une stratégie thérapeutique. Il est donc difficile de conclure sur l'apport réel de ces molécules dans la médecine moderne. C'est sur ses différents points que les chercheurs se tournent aujourd'hui.

Les nombreux obstacles face à cette substance sous contrôle (financier, politique...) poussent certains à se tourner vers d'autres alternatives comme l'augmentation de la spécificité des cannabinoïdes, le développement de nouvelles molécules potentialisant le système endogène, voire même le retour aux molécules naturelles, les phytocannabinoïdes.

A. L'amélioration du rapport bénéfice/risque

L'objectif ici est de maximiser les effets bénéfiques et/ou de minimiser les EI en ciblant une zone précise afin d'avoir une activité optimale et de limiter les effets non recherchés.

Pour cela, quatre stratégies différentes seront possibles (114) :

- cibler les récepteurs situés en-dehors de la barrière hémato-encéphalique. Cela permettrait de cibler les récepteurs CB₁ situés en dehors du SNC afin de soulager des symptômes comme la douleur, d'inhiber la prolifération et la propagation des cellules cancéreuses et d'améliorer certains troubles intestinaux ou cardiovasculaires (44), tout en limitant les effets psychoactifs. De plus, certains rapports indiquent que l'utilisation d'agonistes sélectifs CB₁ agissant uniquement en périphérie est efficace dans le soulagement des douleurs neuropathiques chroniques et de la spasticité de la SEP (118) ;
- cibler les récepteurs situés dans un tissu particulier. L'administration intrathécale d'un agoniste permettrait de cibler les récepteurs CB₁ présents au niveau de la ME et ainsi de soulager une douleur potentielle (44) ;
- cibler les récepteurs modulés face à certains symptômes (augmentation de leur densité ou de l'efficacité du couplage) ;
- cibler les récepteurs CB₂ en utilisant un agoniste sélectif. Cela permettrait d'éviter les EI provoqués lors de l'activation de CB₁.

Pour une application clinique, l'association de deux, voire plus, de ces méthodes seraient judicieuse.

En revanche, l'utilisation d'agonistes sélectifs sera très délicate, tout comme l'interprétation des résultats. En effet, les agonistes sélectifs CB₁ et CB₂ n'activent que leur propre récepteur pour une gamme de doses définies et se lient aux deux lorsque l'on se situe au-dessus des ces concentrations. La largeur de la fenêtre de sélectivité sera influencée par le ratio de récepteurs dans les tissus. Or, d'un tissu à un autre, leur expression peut être modifiée. Par conséquent, il est probable que la sélectivité d'un agoniste soit différente d'un tissu à un autre, et qu'elle puisse même disparaître.

Il faut également garder à l'esprit qu'ils peuvent activer d'autres cibles que leurs récepteurs (44).

Ces recherches ne sont aujourd'hui qu'au stade préclinique. La prochaine étape sera de mettre en place des études cliniques.

Il existe d'autres possibilités, comme l'exploitation de la capacité du CBD à réduire les EI induits par l'activation du récepteur CB₁, en plus de ses propres effets bénéfiques (c'est le cas du Sativex®) (44) ou l'utilisation de la synergie d'action entre les opioïdes et les cannabinoïdes, ou encore la mise au point de nouveaux mécanismes de délivrance des cannabinoïdes (patchs cutanés, ...) (66).

B. La potentialisation du système endocannabinoïde

Une autre alternative serait, au lieu d'apporter une molécule exogène, de potentialiser l'effet protecteur du système endocannabinoïde, qui se développe dans certaines conditions pathologiques. Ces molécules seraient des agonistes indirects. Cette hypothèse est renforcée par le fait que la libération supplémentaire d'endocannabinoïdes, pour soulager certains symptômes, est réalisée au niveau de récepteurs ciblés, particuliers, et non dans tout l'organisme.

Mais attention cependant car ce système endogène peut également être à l'origine d'EI.

Il faudra donc déterminer dans quelles situations le système endocannabinoïde intervient, la nature de l'action et les tissus affectés. Ainsi, il sera possible d'établir pour chacune d'elles si sa potentialisation présente un avantage ou des conséquences indésirables.

1) Action sur la recapture et le métabolisme des endocannabinoïdes

L'étude du système endogène a permis de mettre en évidence différents mécanismes de recaptures (transporteur transmembranaire, protéines de liaison associée à la membrane ou simple diffusion) et les enzymes responsables de la dégradation des endocannabinoïdes, notamment FAAH et MAGL.

La FAAH est une enzyme localisée au niveau postsynaptique des neurones, qui catabolisera majoritairement l'AEA, mais aussi le 2-AG. La MAGL sera, quant à elle, localisée au niveau présynaptique des neurones et ciblera le 2-AG.

Des molécules ont été synthétisées afin de cibler l'un et/ou l'autre de ces processus. Au départ, elles ont été créées afin de déterminer le rôle physiologique et pathologique des deux endocannabinoïdes cités précédemment.

Les composants montrant aujourd'hui une grande promesse pharmacologique sont listés dans le tableau suivant [*Tableau 4*].

Composés	Rôle(s)
<u>AM374</u> <i>Fluorure de palmitylsulphonyl</i>	Inhibiteur irréversible de la FAAH
<u>URB532</u> <i>Esters aryliques d'acide alkylcarbonique</i>	Inhibiteur irréversible de la FAAH
<u>URB597</u> <i>Esters aryliques d'acide alkylcarbonique</i>	Inhibiteur irréversible de la FAAH Inhibiteur de la MAGL Inhibiteur du transporteur transmembranaire de l'AEA
<u>OL-135</u> <i>Ketoheterocycle</i>	Puissant inhibiteur réversible de la FAAH Inhibiteur de la MAGL
<u>OmDM-1</u> <i>Dérivé de l'oleylethanolamide*</i>	Inhibiteur de la recapture cellulaire de l'AEA Inhibiteur de la FAAH Agoniste du récepteur VR ₁

*Amide d'acide gras endogène qui renforce l'activité de l'AEA.

Tableau 4 : Molécules prometteuses ciblant le métabolisme et /ou la recapture des endocannabinoïdes (44)

Prudence toutefois car la caractérisation pharmacologique de ces composés n'est pas encore complète (44).

De plus, il faudra faire attention aux quantités utilisées : si elle est trop faible, l'enzyme ne sera pas inhibée ; mais au-delà d'une dose seuil, certains inhibiteurs pourront se lier aux récepteurs cannabinoïdes et donc perdre de leur activité. Par exemple, pour l'AM374, la concentration inhibitrice médiane CI_{50} est de 13 à 50 nM, alors que l'affinité de liaison K_i pour CB_1 est de 520nM (119).

Les recherches sont essentiellement ciblées sur les inhibiteurs de la FAAH. Pour les inhibiteurs de la MAGL et de la recapture, il faudra attendre le développement de composés adéquats, c'est-à-dire n'agissant pas directement sur les récepteurs cannabinoïdes, n'inhibant pas la FAAH ou sur d'autres cibles pharmacologiques pouvant compromettre leur sélectivité.

Des inhibiteurs de la FAAH ont été étudiés expérimentalement et ont montré une capacité à améliorer des symptômes lors de douleur (aigue et inflammatoire, mais pas neuropathique), de SEP, d'excitotoxicité, de maladie de Parkinson, d'hypertension et à diminuer la prolifération des cellules cancéreuses.

On retrouve le même potentiel thérapeutique chez les inhibiteurs de la recapture, dans des études expérimentales également.

Il n'existe aujourd'hui toujours pas d'études cliniques sur ces composés.

2) Renforcement de l'effet des endocannabinoïdes

Les recherches sur le système endocannabinoïdes ont permis de mettre en évidence la présence d'amides d'acides gras, dans les mêmes zones que les endocannabinoïdes. Une corrélation a été établie entre la présence de ces molécules dans l'entourage de l'AEA et du 2-AG, et un renforcement de leur activité.

Plusieurs de ces molécules endogènes ont pu être identifiées comme :

- L'oléamide et le palmitoyethanolamide, qui renforce l'activité de l'AEA ;
- Le 2-linoléylglycérol et le 2-palmitoylglycérol, qui stimule celle du 2-AG.

L'oleoylethanolamide est également intéressant. Décrit dans le premier chapitre comme une hormone de satiété, ce lipide peut également inhiber la recapture de l'AEA, ainsi que son métabolisme.

Ces molécules sont métabolisées en partie par la FAAH, donc les inhibiteurs du point précédents pourront également augmenter leur durée de vie et donc majorer leur activité sur les endocannabinoïdes.

3) Action sur les récepteurs cannabinoïdes

La découverte de sites allostériques sur les récepteurs CB₁ pourrait permettre le développement d'un deuxième type de molécule. Ces modulateurs permettraient de renforcer la capacité d'action des ligands sur ces mêmes récepteurs.

Il semblerait qu'il existe également des sites allostériques sur CB₂ mais qui restent encore à établir (44).

C. Un retour au naturel

L'augmentation de l'affinité à leurs récepteurs des cannabinoïdes synthétiques augmentent leur capacité thérapeutique, mais également les risques d'EI marqués, notamment psychiatriques. Au cours des dernières années, de nombreux phytocannabinoïdes ont été isolés à partir de plantes autres que le cannabis (*Echinaceae angustifolia*, *Otanthus maritimus* L.,...). Plusieurs études ont montré que ceux-ci présentent une affinité et une sélectivité pour les récepteurs cannabinoïdes, et inhibent les enzymes métabolisant les endocannabinoïdes (120).

Par exemple, l'amyrin est un agoniste des récepteurs CB₁ et CB₂, ainsi qu'un inhibiteur de l'enzyme MAGL (121).

Malgré le manque d'études permettant de conclure aujourd'hui sur une possible efficacité dans la prise en charge de symptômes, cette alternative thérapeutique est émergente.

Après avoir vu les différentes applications des cannabinoïdes dans la médecine moderne internationale et les stratégies d'exploitation possibles dans l'avenir, nous allons nous concentrer sur l'utilisation de ces médicaments dérivés du cannabis en France. Nous nous appuierons sur l'exemple du Sativex[®], dont la mise sur le marché fait face à de nombreux obstacles, malgré une AMM délivrée depuis plus de deux ans.

**PARTIE III : LES MEDICAMENTS DERIVES
DU CANNABIS EN FRANCE**

I. Etat des lieux en France

Récemment, la France a modifié sa législation sur les spécialités dérivées et, a autorisé un médicament : le Sativex®.

Le problème est que, même s'il ne s'agit pas d'une légalisation de la plante, le cannabis n'en reste pas moins une drogue très consommée en France et tous jugements sur ce produit, largement diffusés par les médias, tournent autour de la polémique de la dépénalisation. Cela relance également le débat sur les risques de mésusage ou encore sur le rôle potentiel du cannabis dans la médecine moderne, y compris au sein de la profession médicale.

A. En terme juridique

1) L'image d'une drogue difficile à oublier

(a) La consommation du cannabis

Il existe deux types d'usage différents : soit ponctuel et sociable pour une utilisation plutôt festive ou récréative, soit régulier et solitaire qui se rapporte plus à la définition de drogue (6).

Même si la consommation de cannabis en France n'est observée que depuis une vingtaine d'années, différentes données ont pu être analysées. Les deux sources principales viennent de l'Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé (INPES) et de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT), recueillant les informations directement auprès de la population. Il existe également des sources indirectes : des données récoltées lors de recours aux soins ou encore auprès de la police et de la douane (saisies et interpellations).

Le cannabis est la drogue la plus consommée en France, avec 17 millions de consommateurs chez les 11-75 ans en 2014 [*Tableau 5*].

	Alcool	Tabac	Cannabis	Héroïne	Cocaïne	Ecstasy
Expérimentateurs	46,9 M	38,2 M	17,0 M	600000	2,2 M	1,7 M
dont actuels	42,8 M	16,0 M	4,6 M	//	450000	400000
dont réguliers	8,7 M	13,3 M	1,4 M	//	//	//
dont quotidiens	4,6 M	13,3 M	700000	//	//	//

// : Non disponible

NB : le nombre d'individus de 11-75 ans en 2014 est d'environ 50.1 millions.

- **Expérimentation** : au moins un usage au cours de la vie (cet indicateur sert principalement à mesurer la diffusion d'un produit dans la population) ;

- **Usage actuel** : au moins un usage dans l'année (pour le tabac, il s'agit des personnes déclarant fumer ne serait-ce que de temps en temps) ;

- **Usage régulier** : au moins trois consommations d'alcool dans la semaine, tabac quotidien, et consommation de cannabis d'au moins 10 fois au cours du mois ou d'au moins 120 fois au cours de l'année.

Tableau 5 : Estimation du nombre de consommateurs de substances psychoactives en France métropolitaine parmi les 11-75 ans en 2014 (122)

Ces dernières années, une augmentation importante de sa consommation, notamment chez les jeunes, a pu être observée. Elle est d'autant plus marquée que les données étaient relativement stables entre 2005 et 2010.

En effet en 2014, parmi les 18-64 ans, 4 personnes sur 10 ont déjà expérimenté le cannabis, contre 3 sur 10 en 2010. Une aggravation de l'usage actuel (de 8 à 11%) et régulier (de 2 à 3%) est également constatée.

Chez les jeunes de 18 à 25 ans, l'utilisation dans l'année est passée de 29 à 34% pour les garçons, et de 17 à 23% pour les filles.

Il semblerait également que son emploi soit plus intensif, mais les enquêtes sous-estiment les gros consommateurs, ainsi que l'association d'autres substances psychoactives licites (alcool, tabac) ou illicites (122).

(b) Abus et dépendance

La tolérance qui se développe avec la prise de cannabis, notamment face aux effets aigus psychiques recherchés par les consommateurs, pousse ces derniers à augmenter la fréquence de prise et/ou la quantité de produit. Cet abus, associé à la majoration des risques pour la santé, est le premier pas vers la dépendance physique et psychologique que cette drogue peut développer.

La demande de soins et de prises en charges médicales lors d'une consommation excessive de cannabis est croissante en France (123). Cela souligne l'importance de la définition d'un seuil au-delà duquel il serait légitime de considérer que l'usage est problématique, voire dangereux.

La gravité de la dépendance est corrélée à l'importance de la consommation et les risques sont augmentés lors d'une polyconsommation. Le taux de dépendance semble plus élevé chez les adolescents que chez les adultes (6).

En France, l'utilisation du CAST (Cannabis Abuse Screening Test) permet d'affiner les recherches sur la dépendance de la population. C'est un ensemble de questions permettant d'identifier les sujets en situation de risque ou d'usage problématique du cannabis [Annexe 9]. Sensible et spécifique, la qualité de ce test réside dans sa brièveté et la très grande facilité à y répondre (le taux de réponse au CAST est nettement supérieur à celui enregistré pour les tests concurrents CRAFFT et ALAC) (124).

Parmi les usagers actuels, la proportion de ceux qui présentent un risque élevé d'usage problématique de cannabis est de 21 %, ce qui représente 2,2 % des 18-64 ans en 2014 (122).

La précocité du premier usage est un facteur prédictif important de l'intensité de l'usage à l'adolescence. En 2010, parmi les adolescents de 17-18 ans déclarant avoir fumé leur premier joint à 16 ans, 4 % sont des usagers quotidiens de cannabis et 11 % des usagers réguliers non quotidiens. Ces proportions atteignent 18 % et 22 % parmi ceux ayant expérimentés à 14 ans et 39 % et 25 % parmi ceux ayant expérimentés à 12 ans (125).

Mais ce simple questionnaire n'assure pas à lui seul une mesure correcte des problèmes dans toutes les situations. Une approche multi-professionnelle et coordonnée est nécessaire, même si cela n'est pas toujours mis en pratique. Par exemple, la formation des médecins généralistes (dont le recours aux grilles de repérage est quasi-inexistant) aux outils de détection, aux méthodes d'intervention brèves et aux possibilités d'orientation vers un secteur spécialisé, permettrait déjà de réaliser un repérage précoce des personnes à risque. Un entretien clinique aiderait à connaître en détail l'historique et les conditions de prise du patient, afin de déterminer l'importance de sa consommation (126).

(c) La législation

Le cannabis fut considéré comme stupéfiant dans la plupart des pays du monde après « la convention unique sur les stupéfiants » en 1961 par l'Organisation des Nations Unies (127). Une seconde convention internationale en 1988 va, quant à elle, ériger la législation sur le trafic illicite des stupéfiants et des substances psychotropes (128).

A la même époque, le chanvre a été abandonné de la plupart des pharmacopées occidentales à cause de l'inconstance de son activité, de la difficulté à fixer une dose optimale et de sa mauvaise conservation dans les préparations.

Aujourd'hui, l'Union Européenne est soumise à ces deux conventions internationales, imposant l'incrimination de la production, le trafic, la cession et la détention de stupéfiants.

Alors que la production et la distribution restent totalement interdites, la détention de cannabis constitue une infraction pénale dans la plupart des pays sauf pour quelques uns, lorsqu'il s'agit de « petites quantités » destinées à l'usage personnel (Portugal, Italie, Espagne...).

(d) Cas particulier des cannabinoïdes de synthèse

Afin d'échapper à la loi, des cannabinoïdes de synthèse ont récemment vu le jour. Très populaires depuis une dizaine d'années chez les jeunes, ces drogues contournent la législation puisque ce sont des molécules qui ne sont pas classées comme « stupéfiant ». Pour cela, les fabricants modifient certains éléments de la structure moléculaire, tout en conservant une base permettant de se lier aux récepteurs cannabinoïdes, avec une plus forte affinité que le Δ^9 -THC. Mais, comme elles ne peuvent pas être assimilées comme des produits obtenus à partir du cannabis ou comme des dérivés du Δ^9 -THC, elles échappent à la loi.

Très dangereuses et malheureusement sous-estimées, elles sont plus puissantes que le cannabis, tant au niveau de leur activité et de leurs effets secondaires, que de leur potentiel addictif. De plus, leur distinction sur le plan chimique peut induire des conséquences différentes, inconnues et potentiellement plus graves pour la santé.

Le danger réside également dans le fait qu'il est facile de s'en procurer, sur internet par exemple.

La réglementation peine à suivre ces produits dont les fabricants peuvent modifier à l'infini le dosage, la structure, et l'appellation ; et qui sont indétectables *via* les tests de dépistage classiques (puisqu'ils ne contiennent pas de Δ^9 -THC).

Le système d'alerte rapide de l'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT) recensait, au 31 mars 2014, 107 substances différentes. La France a décidé inscrit sur la liste des stupéfiants 7 familles de cannabinoïdes de synthèse, par arrêté en date du 19 mai 2015 (132; 133; 118).

En 2014, des recherches ont été réalisées afin de savoir si les personnes avaient déjà consommé du cannabis de synthèse au cours de leur vie. Au total, 1,7 % des 18-64 ans déclarent en avoir déjà fumé, ce qui représente 4 % des expérimentateurs et 17 % des usagers actuels de cannabis. Ce pourcentage situe les cannabinoïdes de synthèse à un niveau d'usage similaire à celui de l'héroïne ou des amphétamines (122).

2) L'évolution des possibilités avec la législation

Depuis les années 2000, le Canada et plusieurs autres pays ont commencé à distinguer l'usage médical de la possession simple, et à l'autoriser.

Même si le cannabis et ses dérivés (synthétiques ou naturels) ne peuvent être prescrits pour un usage médical en France, l'ANSM a le pouvoir depuis 1999 de délivrer des ATU_N pour tous produits de santé.

Ce point a été modifié par le ministre des affaires sociales et de la santé, Marisol Touraine, le 5 juin 2013 avec la publication du décret n°2013-473 (134). Il modifie les dispositions de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique permettant dorénavant à l'ANSM d'octroyer une AMM pour des spécialités pharmaceutiques à base de cannabis et de ses dérivés, et autorisant les opérations de fabrication, de transport, d'importation, d'exportation, de détention, d'offre, de cession, d'acquisition ou d'emploi relatives à ces spécialités (79)[*Annexe 10*].

Même s'il est quasi impossible de ne pas voir apparaître la question de la légalisation du cannabis dans tous débats se rapportant à son potentiel thérapeutique, la modification de la législation ne porte en aucun cas sur ce sujet. Il n'est pas question d'autoriser la plante pour une utilisation médicale, mais de permettre la délivrance de médicaments à base de cannabinoïdes.

De nombreuses personnes en France consomment illégalement du cannabis afin de soulager leurs symptômes, et réclament le droit d'utiliser le cannabis comme traitement (135). Comme Loumachi Dominique, atteint de myopathie et condamné récemment à 300 euros d'amende avec sursis pour avoir cultivé et utilisé la plante afin de soulager ses douleurs le 13 février 2013, avec une réduction peine à 50euros d'amende le 27 juin 2013 après avoir fait appel. En effet, malgré la modification de la législation le 5 juin, permettant désormais l'importation de médicaments à base de cannabis, la cour a retenu la culpabilité, tout en reconnaissant les circonstances exceptionnelles (136).

Mais le Sativex® est le seul médicament à avoir reçu cette AMM et donc, le seul dont l'utilisation est théoriquement possible. L'utilisation de la plante dans des préparations magistrales, la marijuana ou le hashish par exemple, reste toutefois interdite (137).

Selon Pier Vincenzo Piazza, le directeur du Neurocentre Magendie de Bordeaux : « *Légaliser le cannabis pour des raisons thérapeutiques n'aurait aucun sens (...) il faut éviter qu'une fausse moralisation n'entrave ce domaine de recherche très prometteur* » (135).

L'évolution de la loi permettrait, en plus d'apporter une nouvelle thérapeutique, de permettre une application à d'autres pathologies ou de permettre l'usage d'autres médicaments de ce type.

Par exemple, une étude clinique est en cours afin de tester l'efficacité du Sativex dans le traitement de la spasticité chez les enfants atteints de paralysie cérébrale ou de lésions traumatiques du SNC (78).

B. En terme thérapeutique

1) Les risques pour la santé

(a) Un manque de connaissance

Les données accumulées sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des cannabinoïdes ont permis de mieux appréhender une possible utilisation thérapeutique. Cependant, leurs mécanismes d'action restent complexes et ne sont pas encore totalement définis.

Le problème réside dans le manque de sélectivité de l'effet recherché des cannabinoïdes.

Selon le professeur Jean Constantin, président du centre national de prévention, d'études et de recherches en toxicomanie : « *Ce qui qualifie un médicament, c'est sa spécificité d'action. Or, les récepteurs cérébraux CB₁ sont les plus nombreux et ils sont ubiquistes. Dès lors, l'effet sollicité est noyé parmi cent autres (...)* » (135)

De plus, ils sont caractérisés par une grande variabilité inter- et intra-individuelle.

Ce type de traitement exerce une efficacité inconstante. Alors que certaines personnes vont éprouver une nette amélioration de leurs symptômes, d'autres n'en ressentiront aucune.

S'il peut donc induire des effets différents d'une personne à une autre, il en va de même pour les EI, notamment psychiques. En effet, l'activité du cannabis dépend aussi de la fragilité du consommateur. Mais, bien qu'il soit susceptible d'être dangereux pour certaines personnes, la proportion de gens pouvant y être sensible est inconnue (18).

En termes de variabilité intra-individuelle, le cas de la signalisation cellulaire peut servir d'exemple. En effet, les cannabinoïdes peuvent induire une prolifération ou à l'inverse, un arrêt de la croissance et un déclenchement de l'apoptose, suivant le type de cellule, la nature de l'agoniste et de sa concentration, ou suivant le temps d'exposition (6).

Cela apporte une forte complexité à l'utilisation de ces molécules, puisque l'effet des cannabinoïdes devra être examiné à la fois sur l'activité recherchée, mais également sur les autres cibles potentielles.

Mais dans la majorité des applications médicales possibles, le constat reste le même : il y a un manque important de recherches et d'études. Il est donc difficile de calculer le rapport bénéfice/risque de ce type de médicament (45).

(b) Les effets indésirables particuliers

Les chercheurs se basent sur les EI graves observés avec la consommation généralement à fortes doses de cannabis afin de les prévenir lors d'une utilisation thérapeutique.

(1) Les symptômes et risques psychiatriques

Le cannabis est un produit psychotrope et, à ce titre, il peut occasionner des effets psychologiques potentiellement graves sur les sujets particulièrement vulnérables et enclins au processus de décompensation psychique (déficiences cognitives, apathie, dépression, confusion, risque de psychose cannabique...).

Mais il n'y aucune preuve que l'utilisation au long terme de cannabis thérapeutique puisse présenter les mêmes risques (18).

(2) Mésusage et dépendance

Le potentiel de dépendance des cannabinoïdes a été souligné un peu plus haut. Malgré ces résultats, les symptômes observés lors de l'arrêt du cannabis ne semblent pas alarmants : agitation, troubles du sommeil, irritabilité, nausées et troubles digestifs. Ce syndrome de sevrage cannabique sera léger et court, et concernera 16% des gros consommateurs réguliers (138).

Selon le Professeur Jean Constantini, « *les manifestations cliniques du sevrage chez les consommateurs de cannabis ne sont pas prononcées sans doute du fait d'une grande rémanence du THC dans l'organisme, en relation avec l'important stockage dans les lipides que permet sa grande lipophilie et la lente libération de ceux-ci* ». Mais il ajoute « *que les cannabinoïdes induisent au long cours des processus neuro-adaptatifs qui peuvent engendrer une vulnérabilité à d'autres drogues* ».

Le risque de mésusage et de dépendance face à ce type de molécule lors d'une utilisation thérapeutique est à prendre en considération (comme avec les opioïdes par exemple).

Cependant, lors des essais cliniques, aucune preuve n'a pu mettre en évidence le développement de ces complications (18).

(3) Les activités à risques

La question de la dangerosité routière peut également se poser.

Les usagers ont, pour la plupart, une méconnaissance des risques lors de la conduite sous l'effet du cannabis. Le conducteur peut présenter une perception erronée de la réalité, de par la diminution des réflexes associée à des modifications de la perception, de l'attention et de l'appréciation des informations. L'aptitude à la conduite est réduite pendant deux à quatre heures après avoir fumé, mais certains effets peuvent subsister pendant 24 heures (18; 139).

De plus, la consommation du cannabis va souvent de paire avec celle de l'alcool. Selon le Docteur Mura, vice-présidente de la société française de toxicologie, le risque d'accident est multiplié par 2,5 après la prise de cannabis, par 3,8 avec l'alcool et par 4,8 lors de l'association des deux (18).

(4) Les effets doses cumulées

Le stockage des cannabinoïdes dans les tissus adipeux, de part leur structure lipidique, et leur lente libération dans la circulation sanguine, entraînent leur accumulation. Or, les effets du cannabis ne sont vraisemblablement pas les mêmes pour des doses espacées que pour des doses importantes et cumulées.

L'hypothèse serait qu'il existe un effet plateau : jusqu'à une certaine dose (qui n'est aujourd'hui pas scientifiquement définie), la réversibilité des effets est probable (avec au maximum un délai de six mois) puis, au-delà d'une certaine dose cumulée, on passe à un autre fonctionnement cérébral.

Cette théorie se base sur l'action des cannabinoïdes sur les phospholipides membranaires. Ils auraient un effet spécifique dans le processus de réparation permanente des cellules qui serait saturé à partir d'une certaine dose. Or le cannabis touche les cellules lipidiques du cerveau, soit 70% de celui-ci.

Mais les études visant à mettre en évidence ce mécanisme sont très difficiles à réaliser (18).

Face à ces risques, un examen attentif sera nécessaire avant toute prescription de ce type de médicament sur l'historique de l'utilisation de la plante, les conditions médicales et psychiatriques individuelles, les antécédents familiaux et les facteurs de stress psychosociaux. Une évaluation psychologique pourrait également être réalisée, afin de diminuer tout danger (140).

2) Le potentiel de cette nouvelle stratégie

Comme nous l'avons vu précédemment, l'utilisation des cannabinoïdes dans le traitement de la douleur, des spasmes, des N/V, ou pour stimuler l'appétit ; a montré son efficacité, et à même permis le développement de médicaments dérivés du cannabis utilisés aujourd'hui pour soulager ces symptômes.

Un avantage supplémentaire est qu'ils utilisent un mécanisme d'action qui leur est propre à travers leur système endogène. Une association aux traitements de base de certaines pathologies peut être utilisée, sans risque que les cannabinoïdes surexploient la voie d'action de ces derniers.

Si les EI des médicaments usuels sont trop importants, l'ajout des cannabinoïdes permettra de diminuer leur concentration et donc l'intensité des réactions, tout en conservant une action thérapeutique efficace.

Il faudra tout de même faire attention aux interactions possibles, notamment lors du cumul d'effets sédatifs.

Pour palier le manque d'informations, la France pourra se baser sur les données récoltées lors de leur emploi dans les pays où ils sont déjà autorisés.

L'ANSM délivre des ATU_N de médicament contenant du Δ^9 -THC comme le Marinol® depuis plusieurs années, qui sont régulièrement renouvelées et dont une centaine de personnes bénéficie actuellement. Elle a enregistré 95 demandes en 2013 pour ce produit, et 105 depuis le 1er janvier 2014, dont 77 instaurations de traitement, essentiellement réalisées pour des douleurs neuropathiques (79).

Le docteur Attal Nadine, prescrivant du Marinol® à certains de ses patients depuis 2001, a accepté de répondre à quelques unes de mes questions [Annexe 11]. Elle utilise ce médicament uniquement pour le soulagement de douleur neuropathique réfractaire, chez un à deux patients par an. Un quart de ceux-ci ont répondu au traitement, notamment dans le cas de douleurs paroxystiques. Même si des EI de type vertige ou somnolence ont été constatés, peu ont nécessité d'interrompre sa prise, et ils peuvent être réduits par une titration longue et des doses modérées. Même si elle n'a pas constaté d'abus ou de dépendance, elle évite de prescrire ce médicament en addition aux opioïdes afin de limiter ce risque. Mais quand c'est le cas, elle baisse alors la dose initiale de ceux-ci. Elle n'a alors pas observé d'interactions ou d'effets additifs entre eux.

Dans le cas du Sativex®, de nombreuses études cliniques ont été réalisées, sur le court et le long terme, ainsi que des études observationnelles. C'est un médicament connu, déjà délivré dans d'autres pays et dont la composition est parfaitement contrôlée (137). De plus, l'association avec du CBD permet de réduire le pouvoir psychotrope du Δ^9 -THC.

Enfin, les médicaments à base de cannabinoïdes sont prescrits pour traiter des symptômes graves, pas toujours soulagés par les molécules usuelles. Donc même si une faible proportion de patients y répond, cette voie reste profitable.

II. Cas du Sativex®

Commercialisé depuis avril 2005 au Canada et juin 2010 en Europe, le Sativex® est le seul médicament dérivé du cannabis à avoir reçu une AMM en France dans le traitement des symptômes liés à la spasticité modérée à sévère due à la SEP, chez les patients adultes. Même s'il n'est pas préconisé en première intention, il permettra de soulager certains patients résistants aux soins usuels.

Son efficacité et sa tolérance ont été prouvées par plusieurs études, mais il présente comme tout autre médicament des risques, et les débats politique, social et économique l'entourant n'aident pas à relancer le processus, déjà retardé, de mise sur le marché.

A. La place du Sativex® dans la prise en charge de la sclérose en plaques

1) Besoin d'un nouveau traitement

La SEP est diagnostiquée chez environ 500.000 patients en Europe et plus de 2,3 millions de personnes dans le monde. C'est la maladie neurologique la plus répandue chez les jeunes et les adultes d'âge moyen, entraînant une invalidité physique marquée, une incapacité à travailler ou une retraite anticipée, une altération significative de la qualité de vie, et une lourde charge à la société en termes de coûts associés à mesure que la pathologie évolue (78).

La spasticité, un des symptômes les plus communs de la SEP, est également un de ceux qui influence le plus la qualité de vie du patient.

Lorsqu'une prise en charge médicamenteuse est préconisée, divers traitements sont proposés : des antispastiques par voie orale, des procédures plus lourdes par voie intrathécale (baclofène) ou par injection intramusculaire (toxine botulique A), ou une intervention chirurgicale lors de cas plus sévères et rares.

Mais, parmi les 80% de patients souffrant de spasticité ou de symptômes associés à celle-ci, une proportion importante est insatisfaite de l'efficacité de ces traitements et de leurs EI importants (pour les antispastiques oraux, principalement une sédation excessive, des faiblesses musculaires, des sensations vertigineuses).

En fait, il se trouve que le nombre de médicaments prescrits augmentent avec la sévérité de la spasticité, indiquant une insuffisance de leur activité (141).

Pour eux, l'utilisation de cannabinoïdes peut être une option. Ils peuvent aider les patients qui ne répondent pas de manière adéquate aux différents médicaments de première ligne et permettre une diminution de leur dose, et donc des EI associés (78).

2) L'efficacité

(a) Les échelles de mesure

La mesure de l'efficacité des traitements sur la spasticité est réalisée grâce à différentes échelles [*Annexe 11*].

Mais elle sera difficilement mesurable car l'étendue des dommages sur les neurones moteurs varie d'un patient à un autre, et que la réponse à un médicament ne peut donc pas être prédite. De plus, un chevauchement de divers symptômes peut influencer sa détection. Ainsi, la qualité des instruments psychométriques sélectionnés a besoin d'être fiable et valide.

L'échelle la plus largement utilisée, reflétant un point de vue professionnel, est l'échelle d'Ashworth modifiée. Mais sa validité et sa fiabilité ont été interrogées.

La seconde la plus employée dans les revues est l'échelle de spasmes de Penn. Elle est composée de deux auto-évaluations, sur la fréquence et sur la gravité, pour quantifier la sévérité de la spasticité et de la SEP.

On retrouve également la (0-10) NRS (Numerical Rating Scale) qui reflète la sévérité de la spasticité du point de vue du patient. A la fois fiable et valable, elle permet d'augmenter la probabilité d'un diagnostic exact et l'appréciation du degré de gravité. Elle simplifie l'auto-évaluation de la spasticité et fournit plus de détails sur la sévérité des symptômes associés à celle-ci. Il arrive que cette échelle soit remplacée dans certaines études par la (0-100mm) VAS (échelle visuelle analogique) (78).

L'échelle de Tardieu est une mesure ordinale qui tient compte de la posture et de la vitesse d'étirement (142), et l'échelle de spasticité MSSS-88 est un outil d'auto-évaluation validé où il faut récupérer 88 objets (mais en raison de son étendue, cette dernière reste limitée).

Jusqu'à présent, aucune méthode standard unique ou de comparaison directe entre les échelles n'est disponible (78).

(b) Les études cliniques

Plusieurs essais cliniques sur le Sativex® ont été réalisés dans le cas de spasticité modérée à sévère induite par la SEP et résistant aux thérapies de premières lignes.

Parmi les plus récentes, il y a trois études de phase III, sur le court terme, randomisées, en double-aveugle *versus* placebo et multicentriques (143; 144; 145).

Dans ces essais, les auteurs ont eu recours principalement à une échelle (0-10) NRS, l'échelle d'Ashworth étant un critère secondaire. Seulement, un résultat basé sur l'impression subjective impose certaines précautions lors de l'analyse de celui-ci.

Sont considérés comme « répondeurs » au traitement, les patients ayant une réduction de score d'au moins 20% du score NRS durant les quatre premières semaines (période de titration) et d'au moins 30% entre le début et la fin des essais (107).

Isolément, les résultats des deux premières études n'étaient pas très concluants. Une méta-analyse a permis de rassembler les données. Elle démontre que 35% des patients sont répondeurs face à 25% avec le placebo ($p=0,014$) (146).

La troisième étude, elle, s'est concentrée sur les patients « répondeurs ». Elle est composée de deux phases :

- Phase A : en simple aveugle (pas de placebo), sur quatre semaines, permettant de déterminer les patients « répondeurs » ;
- Phase B : en double aveugle (*versus* placebo), sur 12 semaines, n'incluant que les « répondeurs » de la phase A (soit 42% des patients de départ).

De plus, les malades de cette étude ont reçu des antispastiques oraux avant. Ils étaient donc dans des conditions d'« add-on therapy », c'est-à-dire d'un traitement de seconde intention et pas en monothérapie.

Une différence significative entre les patients sous traitement et ceux sous placebo a été observée : 74% « répondeurs » contre 51% avec le placebo ($p=0,0003$) (145) ; uniquement lors de la phase B.

Cette étude a convaincu l'Agence Européenne du Médicament (EMA) d'autoriser la mise sur le marché du Sativex® (137). La première AMM à avoir été délivrée fut au Royaume-Uni, le 16 juin 2010 (79).

Par la suite, une étude de phase IV fut réalisée. Elle regroupe les mêmes caractéristiques que celles de phase III, mais a été poussée sur le long terme (121 patients pendant plus de 50 semaines), afin d'étudier la tolérance (sur la cognition et l'humeur) et l'efficacité du produit.

Même si l'échelle NRS et l'échelle d'Ashworth ont bien été utilisées ici pour mesurer l'efficacité du traitement, une autre peut également être citée : la Global Impression Change (GIC), déterminée par les patients, les médecins et les soignants. Dans toutes les analyses, le Sativex® a apporté une amélioration significative par rapport au placebo (respectivement $p = 0,002$; $p = 0,0001$ et $p = 0,014$). Mais, la validité de celle-ci n'a pas encore été officiellement évaluée.

Aucun déclin cognitif ou changements importants de l'humeur des patients n'a été observé durant la totalité de l'étude. De plus, aucune manifestation de troubles psychotiques n'a été signalée (147).

(c) Les études d'observation

Les études d'observation permettent de surveiller l'utilisation quotidienne dans la pratique du Sativex®. Des données sur l'efficacité et la tolérance du traitement ont pu être recueillies sur le court et le long terme et les résultats obtenus concordent avec ceux observés dans les études cliniques.

On obtiendra également des réponses positives sur la qualité de vie des patients (MSQoL-54) et de leur sommeil (78).

L'une d'elle a même permis de confirmer la stabilité de l'action du produit jusqu'à 2 ans (148).

Prenons l'exemple de l'étude la plus importante, l'étude « MOVE 2 ». Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique et non-interventionnelle, d'abord réalisée sur le court terme (3 mois sur 276 patients), puis prolongée sur le long terme (12 mois sur 62 patients). Afin d'étudier l'efficacité sur la spasticité, le critère pour caractériser les patients « répondeurs » reste le même (le taux de diminution du score NRS) (78).

Lors de l'étude à court terme, les médecins ont noté que 74,6% de leurs patients avaient une amélioration de leur spasticité après 1 mois et que l'effet était maintenu pendant les 3 mois. Mais l'analyse des résultats a conclu que seulement 27,2% montraient une diminution significative de leur score NRS ($p < 0,0001$). En revanche, plus cette baisse est importante le premier mois, plus le traitement est efficace. En effet, les sujets avec une baisse $\geq 20\%$ du NRS le premier mois (14%), ont leur score qui passe de 6,4 à 4,0 ($p < 0,0001$) après 3 mois, et pour ceux avec une baisse $\geq 30\%$ du NRS (9%), leur score chute de 6,5 à 3,4 ($p < 0,0001$). La satisfaction des patients sur l'efficacité du traitement antispastique est passée de 44,8% au départ à 79,5% au bout de 3 mois (149).

A la fin cette période de 3 mois, 100 patients ont été suivis jusqu'à 12 mois. Avec un total de 62 patients encore sous traitement à la fin de la période, 64,5% avaient une diminution significative de la spasticité ($p < 0,0001$). La satisfaction des patients est quant à elle passée de 17,1% au départ à 70,2% après 12 mois. Du point de vue des médecins, les symptômes les plus inquiétants (rigidité musculaire et la douleur) ont montré des améliorations statistiquement significatives (respectivement $p = 0,00023$ et $p = 0,0076$) (150).

(d) Prudence lors de l'interprétation des résultats

Les différentes études ont mis en évidence l'efficacité du Sativex® dans le soulagement de la spasticité de la SEP. Mais, afin de bien analyser les données, il ne faut pas oublier certains éléments.

Les résultats des études d'observation montrent des résultats sur l'amélioration des symptômes largement plus significatifs que dans les essais cliniques, mais ils ne peuvent pas être comparés ici puisque l'effet placebo n'est pas pris en compte.

Cependant, les études d'observation nous révèlent que le degré de spasticité baisse surtout le premier mois et reste plutôt stable par la suite. Ce qui fait que le gain thérapeutique semble limité si les résultats de la période de titration ne sont pas considérés.

Même si la plupart des essais sont multicentriques, tous les patients résistants n'ont pu bénéficier de ce traitement.

De plus, certains patients ont utilisé le médicament en adjonction avec des antispastiques classiques, alors que d'autres, ne supportant les EI de leur ancien traitement, l'ont pris en monothérapie.

En outre, il n'a pas montré d'avantages importants lors de l'utilisation de l'échelle d'Ashworth (78).

Enfin, d'autres effets du traitement peuvent jouer un rôle dans la baisse de la spasticité comme l'effet sédatif ou sur l'anxiété (97).

3) La tolérance et l'innocuité

Lors des études cliniques et d'observation, les EI du traitement ont également été recherchés afin de vérifier la tolérance et l'innocuité à court et à long terme.

Au cours des études de phase III, les pourcentages de patients ayant présenté au moins un événement indésirable sont de 77% avec le Sativex® *versus* 66% avec le placebo, et ayant arrêté l'essai à cause d'un événement indésirable de 9,8% *versus* 4,7% (143; 144; 145).

Alors que lors de celle de phase IV, 40% des patients exprimaient des EI dus au traitement (147), seulement 16% des patients du MOVE 2 en présentaient (149).

Cette importante différence serait due à la variation de perception par le patient et à l'environnement moins contrôlé. Les difficultés méthodologiques possibles (comme des lacunes de collecte de données) peuvent davantage réduire le taux d'EI dans les études observationnelles et doivent être pris en compte lors de l'interprétation.

Les résultats de ces études se rejoignent sur le fait que la majorité de ces effets sont légers à modérés, et peuvent être évités lors d'une titration lente. Les plus communs seront des vertiges, des étourdissements, de la fatigue et de la somnolence, ainsi qu'une bouche sèche et des N/V (78).

Dans de rares cas, les symptômes peuvent être plus sévères comme le risque accru de chutes lié aux EI du traitement ou lorsqu'il est associé à d'autres médicaments sédatifs, le risque de lésions de la muqueuse buccale au niveau du site d'application du produit, ou la survenue éventuelle de modifications de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle (79).

En revanche, si l'arrêt du Sativex® est préconisé, la récupération des patients concernés est totale (78).

Certains EI particuliers, présentant un risque important de par la nature des molécules utilisées, ont également été étudiés. Les résultats n'ont démontré aucune preuve significative :

- de perte cognitive, de dépression, de changement d'humeur ou d'autres symptômes psychiatriques (147) ;
- de phénomène de dépendance et de risque d'abus (151) (même chez des patients présentant un historique d'usage récréatif de cannabis (152)) ;
- de syndrome de sevrage (153) (même si une étude a montré de la fatigue et des rêves vifs chez 46% des patients durant les 2 semaines suivant l'arrêt du traitement (154)) ;
- d'une influence négative sur les capacités de conduite du patient. Il sera tout de même important de déterminer individuellement les aptitudes. On ne peut passer outre l'incidence de la maladie elle-même ainsi que la possible apparition de symptômes tels que la somnolence ou les vertiges, surtout lors des premières semaines de traitement (155).

Il est nécessaire de recueillir des données supplémentaires dans l'insuffisance hépatique, l'insuffisance rénale, l'épilepsie, les maladies cardiovasculaires et chez le sujet âgé (79).

Dans l'ensemble, toutes les données compilées montrent un très faible risque pour les patients de subir l'un des EI sévères, ce qui prouve que ce traitement est généralement bien toléré. Cependant, les patients doivent être contrôlés par leur médecin traitant, en particulier dans la période d'essai initiale, afin d'identifier et de résoudre les réactions possibles. S'ils ne peuvent l'être, l'arrêt devra être envisagé.

4) L'avis de la commission de transparence

Le 22 octobre 2014, la commission de transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) a remis son avis sur le Sativex®. Elle a conclu que le Service Médical Rendu (SMR) de celui-ci est **faible** et que le score de l'Amélioration du SMR (ASMR) est de V, soit **inexistante** dans le traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une SEP.

« Cette décision fut prise compte tenu des réserves émises sur le niveau de preuve des études réalisées et de la faible quantité d'effet observée ».

Le rapport bénéfice/risque de la spécialité, décrit comme modeste dans l'indication, **est basé sur les résultats des trois études de phase III :**

« L'adjonction de SATIVEX au traitement antispastique habituel a montré une amélioration cliniquement pertinente de la spasticité chez 10 à 20% des patients insuffisamment soulagés par leur traitement.

L'impact de SATIVEX sur la qualité de vie des patients traités n'est pas démontré.

Il n'y a pas d'impact de SATIVEX sur l'organisation des soins.

Le SATIVEX ne répond donc pas au besoin de santé publique identifié. En conséquence, il n'est pas attendu d'impact de SATIVEX sur la santé publique dans son indication.

Le SATIVEX est un traitement d'appoint chez les patients insuffisamment soulagés par un traitement antispastique optimal » (79).

Les résultats obtenus imposent une certaine prudence quant à la conclusion de l'efficacité du médicament, sachant qu'il ne sera destiné qu'à une petite proportion des patients. Il reste malgré tout une alternative supplémentaire pour ces malades fortement invalidés par ces spasticités réfractaires, qui plus est, complémentaire aux antispastiques oraux (137).

Au 15 avril 2013, l'estimation du nombre de patient sous Sativex® par an était de 19145 (79).

B. La situation actuelle

1) Retard de la mise sur le marché

Alors que l'AMM pour le Sativex® a été délivrée en janvier 2014 et que le produit devait être commercialisé en pharmacie d'officine début 2015, il n'est aujourd'hui toujours pas disponible. En effet, les négociations entre le laboratoire Almirall SAS, qui commercialise le produit, et le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) restent en débat. A la date d'aujourd'hui, le prix et les conditions de remboursement ne sont toujours pas fixés (156).

Cependant, la Commission de transparence de 2014 a rendu un avis favorable à l'inscription du Sativex® sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM. Le taux de remboursement proposé était de 15 % (79).

Selon Christophe Vandeputte, directeur général du laboratoire, Almirall a proposé au CEPS un prix inférieur de 20 % à celui pratiqué dans les autres pays européens (440 euros prix fabricant pour une boîte de trois flacons de 10mL). Mais le CEPS a soumis un prix de vente nettement inférieur, représentant seulement 17 % de celui indiqué par Almirall. Or, selon lui, *«les mesures de sécurité sanitaire, de traçabilité et de bon usage représentent déjà 70 % du prix que l'entreprise propose aux autorités françaises»*.

En réponse, le Pr Jean-Yves Fagon, vice-président de l'instance du CEPS a répondu : *«C'est une négociation comme nous en menons des dizaines chaque année. Le premier prix proposé n'est pas toujours à la hauteur des attentes des laboratoires. Nous avons des critères pour évaluer le médicament qui sont ceux de la commission de transparence. Et l'intérêt pour la santé publique de Sativex ne nécessite pas une arrivée sur le marché urgente»* (157).

En octobre 2015, Almirall a fait parvenir à la Direction Générale de la Santé, qui dépend du ministère et fait partie du CEPS, de nouvelles données présentées à l'ECTRIMS (congrès européen pour le traitement et la recherche sur la SEP). Ces éléments recueillis à partir d'études d'observation en Espagne, au Royaume-Uni et en Allemagne, confirment l'utilité du Sativex® dans l'indication retenue, toujours pour certains patients répondeurs. Les résultats montrent également qu'aucun élément ne suggère que le médicament augmente le risque de consommation de cannabis. Mais le dépôt de ce dossier n'a pas été suivi, à ce jour, de réaction des autorités sanitaires (158; 159).

Cette situation exaspère notamment les patients membres de la Ligue française contre la SEP, qui viennent donc d'adresser une lettre ouverte à Marisol Touraine pour l'interpeler sur le sujet.

Ils lui demandent quelles sont « *les raisons valables de ce blocage de la part du gouvernement* », tout en lui rappelant que la SEP est une maladie incurable, pour laquelle « *préserver la qualité de vie est primordial* ». Ils lui rappellent aussi à quel point la spasticité est une « *contrainte dans chaque geste de la vie quotidienne* » (déplacements, habillage, écriture, alimentation, cuisine, toilette,...). Ils soulignent également que les traitements actuellement disponibles sont inefficaces chez des milliers de patients français, et donc que « *le Sativex® est un formidable espoir* » pour ces patients non répondeurs aux traitements disponibles, même « *s'il n'aura pas les effets escomptés pour tous* ». Ils ne comprennent donc pas pourquoi ils en sont privés, alors que la plupart des patients européens y ont accès. Faut-il qu'ils tentent de s'en procurer dans les pays frontaliers, demandent-ils à la ministre ? (158)

Mais la France n'est pas le seul pays où ce médicament a du mal à s'imposer. En mars 2016, il devrait arriver sur le marché belge après 4 ans de procédure. L'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) avait pourtant autorisé sa distribution dès août 2012. C'est la modification de la loi, interdisant la délivrance de cannabis sous quelque forme que ce soit, en juin dernier qui a permis cette évolution. Il sera, dans un premier temps, délivré en pharmacies hospitalières, pour un prix d'environ 600 euros et dont le niveau de remboursement est encore en négociation (156).

Même si le coût de ce type de médicament est élevé et qu'une faible proportion de patients y répondent, l'avantage financier de leur emploi face aux frais qu'engendre une complication de la SEP a déjà été prouvé en Espagne, en Italie et en Allemagne (160; 161; 162). En effet, les dépenses sont 2,4 fois plus élevées chez les patients atteints de spasticité sévère que pour ceux qui ont une spasticité plus faible (78).

Alors que certains supposent que le blocage du dossier est dû au fait que le SMR du Sativex® est faible et qu'il coûte relativement cher par rapport aux autres antispastiques disponibles et génériques, d'autres pensent qu'il s'agit d'un problème d'ordre idéologique ou même de la peur d'un risque de dépendance au cannabis (158).

2) L'organisation en pharmacie d'officine

Même si le dossier du Sativex® a pris beaucoup de retard, il est nécessaire d'être préparé pour gérer le produit à l'officine, que ça soit pour le stockage, la délivrance ou l'explication de son utilisation aux patients.

(a) La gestion du produit à l'officine

Le Sativex® est un stupéfiant. La gestion du produit répondra à des règles strictes quant au stockage (doit donc être conservé dans un coffre) et à la délivrance aux patients.

Mais face à ce médicament, plusieurs problèmes vont apparaître, comme par exemple la nécessité de conserver le flacon au réfrigérateur avant ouverture, ce qui va compliquer le stockage sécurisé de ce stupéfiant.

Les règles de gestion de stock et les conditions de délivrance aux patients n'ont pas été établies : sera-t-il conditionné par le nombre de boîte ou par le nombre de flacons ? Le délotage sera-t-il possible ?

Comme c'est un médicament listé comme stupéfiant, la quantité délivrée de produit doit être contrôlée et, suivant la dose utilisée par jour, ne doit pas excéder 28 jours.

Nous n'avons pas eu la confirmation par le laboratoire Almirall de quel type de flacon (5,5 ou 10mL), ni de combien par boîte seront commercialisés en France, mais l'ANSM recommande de déconditionner et de ne délivrer que le nombre de flacon requis.

Ce dernier dépendra des besoins du patient, qui peuvent varier d'un jour à l'autre, notamment en début de traitement afin de trouver la dose optimale. Il sera donc compliqué de calculer le nombre de prise nécessaire pour les 28 jours. Le flacon de 5,5mL correspond à 4 à 6 jours de traitement, alors que celui de 10mL à 7 à 11 jours.

(b) L'utilisation du produit

Les principaux conseils pour une utilisation optimale et sûre du produit sont résumés dans la fiche pratique que nous avons déjà citée dans la partie précédente [Annexe 8].

Cependant, certains problèmes dus à la présentation du produit sont à connaître et expliquer au besoin.

Le flacon n'est pas muni d'un système permettant d'avoir une période réfractaire entre deux pressions (15 minutes minimum nécessaires) et il ne comporte pas de compteur de doses.

De plus, l'administration de plusieurs pulvérisations par jour est peu commode pour les patients qui ont des problèmes de préhension, voire de force musculaire.

L'influence de l'alimentation sur la biodisponibilité du produit conduit à standardiser le traitement par rapport à la prise alimentaire (107).

Il existe un système de sertissage entre le flacon et l'embout buccal, mais le vaporisateur buccal ne comporte pas de bouchon-sécurisé permettant d'éviter les risques d'intoxications accidentelles chez l'enfant (79). Cependant, le laboratoire, interrogé par l'ANSM, affirme que le risque n'est pas mortel et que la dose de Δ^9 -THC reste inférieure aux doses évaluées chez l'animal (163). Mais attention, ces intoxications ne sont pas négligeables pour autant.

Le pharmacien pourra également informer les patients susceptibles de se rendre à l'étranger qu'il est illégal d'emporter ce médicament dans certains pays. Il convient de les inciter à vérifier le statut juridique du produit avant de voyager (108).

C. Comparaison aux autres traitements

La question qui se pose à présent est de savoir où se situe le Sativex® dans l'arsenal médicamenteux déjà prescrit pour cette indication, et s'il est plus ou moins efficace.

Nous allons tout d'abord listés les différents antispastiques disponibles, en précisant leur utilisation, leur efficacité, leurs EI et le coût maximum d'un traitement pour un mois [Tableau 6 ; Tableau 7 ; Tableau 8], puis nous allons comparer ces données à celle du Sativex® [Tableau 9], avant de tenter de conclure sur la place de ce produit dans la prise en charge des symptômes liés à la spasticité de la SEP.

1) Les traitements déjà disponibles

Les antispastiques par voie orale	Utilisation ⁽¹⁾ et efficacité	EI	Coût maximum ⁽²⁾ d'un mois de traitement
Baclofène Lioresal® (Comprimé de 10mg)	Antispastique GABA-like de première intention et le plus utilisé (164)	EI fréquents (dose-dépendants) <u>Transitoires</u>	<u>Lioresal®</u> (166) 45€92 (remboursé à 30%)
	Autorisé à partir de 6 ans Posologie adulte : 70 à 80mg/jour, max 120mg/jour Diminue l'hypertonie et les spasmes (165) SMR modéré (79)	Somnolence, fatigue, nausées, vertiges, sécheresse de la bouche, diminution de la pression artérielle <u>Nécessitant diminution ou arrêt</u> Risques d'hypotonie musculaire ou de dépression respiratoire, bradycardie, hypotension, troubles psychiques,... Syndrome de sevrage (165)	<u>Baclofène</u> (167) 27€48 (remboursé à 30%)

<p>Dantrolène Dantrium® (Gélule de 25 ou 100mg)</p>	<p>Antispastique périphérique, prescrit pour les formes évoluées de spasticité (pour les patients dont la motricité résiduelle est bonne et chez lesquels la spasticité est un obstacle important à la réadaptation fonctionnelle) (164; 79)</p> <p>Posologie progressive et individuelle, max de 400mg/jour</p> <p>Diminue l'hypertonie et le clonus (165)</p> <p>SMR modéré (79)</p>	<p>EI fréquents : Risques d'hépatites cytolytiques surtout avec des doses >300mg/jour (plusieurs cas mortel), risques d'hypotonie musculaire, somnolence, vertiges, asthénie, confusion mentale, troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), incontinence, coloration orange des urines,... (165)</p>	<p><u>Dantrium®</u> (168) 47€68 (remboursé à 30%)</p>
<p>Tizanidine Sirdalud® (Comprimé de 4mg)</p>	<p>Antispastique agoniste α-2 centraux, en cas d'échec ou d'intolérance aux autres traitements (164; 79)</p> <p>Nécessite une ATU_c.</p> <p>Posologie : 16 à 36mg/jour</p> <p>Diminue l'hypertonie et les spasmes</p> <p>Forte variabilité interindividuelle (165)</p>	<p>>50% d'EI (dose-dépendants)</p> <p><u>Transitoires</u></p> <p>Somnolence, fatigue, nausées, vertiges, sécheresse de la bouche, diminution de la pression artérielle</p> <p><u>Nécessitant diminution ou arrêt</u></p> <p>Risques d'hypotonie musculaire, bradycardie, hypotension, hallucinations,...</p> <p>Syndrome de sevrage (165)</p>	<p>//</p>

<p>Diazépam Valium® (Comprimé de 2, 5 ou 10mg ou gouttes buvables) (exemple de benzodiazépines, comme clonazépam ou tétrazépam)</p>	<p>Antispastiques GABA-like, indiqué lorsque la spasticité est associée à de l'anxiété ou chez l'enfant (164; 79)</p> <p>Posologie adulte : 60mg/jour</p> <p>Efficacité est comparable à celle du baclofène et du dantrolène, mais aucune preuve ne permet de les recommander (165)</p> <p>Hors AMM (79)</p>	<p>EI dose-dépendants, plus fréquents qu'avec le baclofène, notamment la somnolence et les faiblesses musculaires</p> <p><u>Sur long terme et/ou fortes doses</u></p> <p>Tolérance, risque de dépendance physique et psychique (syndrome de sevrage), risque de dépression respiratoire,... (165)</p>	<p><i>Hors AMM</i> <u>Valium®</u> (169) 230€40</p> <p><u>Diazépam</u> (170) 196€20</p>
<p>Gabapentine Neurontin® (Gélules de 100, 300 ou 400mg ou comprimés de 600 ou 800mg)</p>	<p>Possède une structure proche du GABA mais le mode d'action est mal défini. Avantage limité si utilisé seul, généralement en association avec les autres médicaments (164; 79)</p> <p>Effets positifs sur les spasmes, l'hypertonie et le clonus à partir de 2700mg/jour (171)</p> <p>Effet direct sur la spasticité ne peut être affirmé (165)</p> <p>Hors AMM (79)</p>	<p>Globalement bien toléré. Somnolence, vertiges, fatigue, troubles de l'équilibre, céphalées, N/V, tremblements,... (165)</p>	<p><i>Hors AMM</i> <u>Neurontin®</u> (172) 77€96</p> <p><u>Gabapentine</u> (173) 77€96</p>

(1) On ne s'intéressera uniquement qu'aux utilisations possibles des médicaments dans le cadre de la SEP.

(2) Les prix mentionnés ne tiennent pas compte des «honoraires de dispensation» du pharmacien.

// Information non disponible.

Tableau 6 : Caractéristiques des antispastiques par voie orale, indiqués dans le traitement des spasticités diffuses

Autres voies d'administration	Utilisation ⁽¹⁾ et efficacité	EI	Coût maximum ⁽²⁾ d'un mois de traitement
Baclofène (voie intrathécale) Lioresal® <i>Solution injectable</i>	Antispastique GABA-like, injecté dans le liquide céphalo-rachidien via une perfusion ou une pompe (à recharger tous les 3 mois) (164; 79) Réservé à l'usage hospitalier Posologie à adapter en fonction de l'état clinique (jusqu'à 1500µg/jour) Diminue les spasmes et la spasticité dans les membres inférieurs (165) SMR important (79)	Troubles de l'érection et de l'éjaculation. Voie permettant de diminuer les doses et donc les EI périphériques (faiblesse musculaire, somnolence...). Procédure lourde, présentant des risques de complications (déplacement du cathéter, infection...) (165)	//

⁽¹⁾ On ne s'intéressera uniquement qu'aux utilisations possibles des médicaments dans le cadre de la SEP.

⁽²⁾ Les prix mentionnés ne tiennent pas compte des «honoraires de dispensation» du pharmacien.

// Information non disponible.

Tableau 7 : Caractéristiques des antispastiques indiqués dans le traitement des spasticités permanentes et rebelles, après échec des traitements par voie orale

Autres voies d'administration	Utilisation ⁽¹⁾ et efficacité	EI	Coût maximum ⁽²⁾ d'une séance de traitement
<p>Toxine botulique A (voie intramusculaire) Botox®, Dysport® <i>Solution injectable</i></p>	<p><u>Chez l'adulte (Dysport®, Botox®) et l'enfant de plus de 2 ans (Dysport®) :</u> traitement symptomatique local des membres supérieurs et/ou inférieurs (79)</p> <p>Réservé à l'usage hospitalier.</p> <p>Posologie adulte : Botox® : 6 UI/kg max 360 UI/séance Dysport® : 20 à 30 UI/kg max 1000 à 1500 UI/séance</p> <p>Délai minimum de trois mois entre les injections</p> <p>Diminue la spasticité, et souvent son retentissement fonctionnel. Efficace durant quelques mois. Les données collectées sont encourageantes mais insuffisantes (165)</p> <p>SMR important (79)</p>	<p>EI rares</p> <p>Incoordination de la main, syndrome pseudo-grippal, chute, rash, douleurs au point d'injection, faiblesse musculaire généralisée.</p> <p>Risque de diffusion de la toxine avec faiblesse musculaire excessive, paralysie à distance, dysphagie et pneumopathie d'inhalation pouvant être fatale ; pouvant survenir dans les trois premières semaines suivant l'injection (importance d'un apprentissage et de minutie pour les injections).</p> <p>Prudence chez les patients avec des troubles neurologiques ou ayant des antécédents de dysphagie, de fausses routes ou de pneumopathie d'inhalation</p> <p>(165; 174)</p>	<p><u>Botox®</u> 630€40</p> <p><u>Dysport®</u> 723€78 (175)</p>

(1) On ne s'intéressera uniquement qu'aux utilisations possibles des médicaments dans le cadre de la SEP.

(2) Les prix mentionnés ne tiennent pas compte des «honoraires de dispensation» du pharmacien.

Tableau 8 : Caractéristiques des antispastiques indiqués dans le traitement des spasticités focales, avec un retentissement fonctionnel

2) Le Sativex®

Traitement à base de cannabinoïdes	Utilisation ⁽¹⁾ et efficacité	EI	Coût potentiel ⁽²⁾ d'un mois de traitement
<p>Δ^9-THC+CBD</p> <p>Sativex®</p> <p><i>Solution transmuqueuse pour pulvérisation buccale</i></p>	<p>Agonistes des récepteurs CB₁ et CB₂ du système endocannabinoïde, indiqué lors de spasticité modérée à sévère résistante aux autres traitements</p> <p>Période de titration nécessaire</p> <p>Posologie en fonction des besoins (max : 12 pulvérisation/jour) (107)</p> <p>SMR faible (79)</p>	<p><u>Fréquents mais transitoires</u></p> <p>Vertiges, étourdissements, fatigue, somnolence, sécheresse de la bouche, N/V</p> <p><u>Rares</u></p> <p>Tachycardie et hypotension orthostatique, risque de lésions de la muqueuse buccale, troubles de l'équilibre, sensation d'ivresse, trouble de l'attention, désorientation...</p> <p>Grande variabilité interindividuelle (107)</p>	<p><u>Sativex®</u> (157)</p> <p>650€</p> <p>(remboursé à 15%)</p>

⁽¹⁾ On ne s'intéressera uniquement qu'aux utilisations possibles des médicaments dans le cadre de la SEP

⁽²⁾ En partant du prix appliqué en Europe, c'est-à-dire 650€ pour la boîte de trois flacons de 10mL (prix public)

Tableau 9 : Caractéristiques du Sativex®, indiqué dans le traitement des symptômes liés à la spasticité sévère à modérée due à une SEP, après échec des traitements initiaux

3) Analyse

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent du Sativex® dans son indication (79). Mais nous pouvons quand même tenter de déterminer son rôle dans la stratégie de prise en charge de la spasticité.

Même si le baclofène par voie intrathécale et la toxine botulique A ont prouvé leur efficacité, leurs indications ne correspondent pas à celle du Sativex®. Ils ne seront pas pris en compte pour analyser la place de notre produit ici, et nous nous baserons donc sur les autres antispastiques oraux.

Deux molécules ont fait la preuve de leur action sur la réduction de la spasticité : le baclofène et la tizanidine. Selon un accord professionnel, la tizanidine est recommandée en cas d'inefficacité, d'EI ou de contre-indication au baclofène. Cependant, un SMR modéré montre bien que l'action reste modeste. Ses molécules imposent une posologie importante pour influencer la spasticité, mais leur effet dose-dépendant agit également sur les EI (sédation excessive, risque d'hypotonie), nécessitant une introduction, une adaptation ou un arrêt progressif.

Le dantrolène a une AMM, mais l'ancienneté des études et leurs niveaux de preuve insuffisants ne permettent pas de les recommander sur les données de la littérature.

Il en est de même pour certains traitements n'ayant pas d'autorisation, comme les benzodiazépines ; excepté pour le diazépam qui est fréquemment utilisé dans cette indication.

L'association de ces traitements est possible, notamment si elle permet de diminuer les doses afin de limiter les EI, tout en instaurant une activité maximale sur la spasticité. Cependant, il n'y a aucune preuve de l'intérêt de celle-ci (165).

Le prix de ce type de thérapie reste accessible, notamment pour les molécules qui peuvent être génériquées.

Le Sativex® pourra être prescrit suite à l'échec des autres antispastiques oraux, comme le baclofène ou la tizanidine, ou si le patient présente une intolérance ou une contre-indication à ceux-ci. Il sera alors utiliser en association ou en monothérapie.

Malgré un SMR faible, il peut toujours avoir un potentiel pour certains patients, résistants ou intolérants.

Selon le professeur Patrick Vermersch, responsable d'un service dédié à la SEP au centre hospitalier de Lille, et dont certains patients ont été inclus dans des études sur le Sativex®: «*c'est une avancée, mais ce n'est pas une révolution* ». Le spécialiste précise cependant qu'avoir un médicament supplémentaire serait très utile car le baclofène, molécule la plus fréquemment prescrite, n'est efficace que chez un patient sur deux. Au total, on estime que 5 000 malades seraient répondeurs au Sativex® (157).

L'emploi de ce produit ne reste pas sans risque. Même si les EI les plus fréquents sont légers à modérés et transitoires, il apporte comme les autres molécules un effet sédatif et un risque psychiatrique et de dépendance.

D'ailleurs, il faudra prêter une attention particulière lors d'une association à d'autres médicaments sédatifs (comme d'autres antispastiques oraux ou d'autres traitements symptomatiques utilisés dans ce type de pathologie), à cause du cumul de ces effets.

De plus, l'importante variation d'effet d'un individu à un autre (plus importante que les variations de biodisponibilité lors de la prise avec l'alimentation ou lors de l'association avec des inducteurs/inhibiteurs des CYP₄₅₀) impose une période de titration de quatre semaines, afin de confirmer que le patient soit « répondeur ». Mais l'avantage de celle-ci est qu'elle permet de limiter l'apparition de certains EI (107).

En revanche, son prix très important, notamment en comparaison aux autres traitements, peut également expliquer le manque d'intérêt de certains, surtout face à une efficacité relative.

Conclusion

La preuve a été faite des possibilités thérapeutiques des cannabinoïdes, à travers de nombreuses études, notamment dans le cadre de la douleur et de la spasticité. Certains médicaments dérivés du cannabis sont d'ailleurs utilisés dans différents pays depuis plusieurs années. Malgré cela, plusieurs problèmes persistent comme les EI psychotropes (avec un risque d'abus ou de dépendance), le taux faible de répondeurs ou le coût de ce type de traitement. Néanmoins, le potentiel qu'ils présentent pour les patients qui n'ont pas d'autre recours n'est pas négligeable.

Mais qu'en est-il de l'utilisation de ceux-ci en France ?

Le Marinol[®], disponible depuis plusieurs années avec une ATU_N, est le plus souvent prescrit dans le cadre de douleurs neuropathiques.

Dans le cas du Sativex[®], premier et seul médicament de ce type à posséder une AMM en France, son efficacité a été prouvée dans les différentes études cliniques et confirmée par les études observationnelles. Chez les patients atteints de SEP, la spasticité peut être très gênante dans la vie quotidienne et les médicaments classiques sont peu satisfaisants. Ajouter ce traitement, même s'il ne sera utile que pour certains patients, apporte une atténuation des symptômes ainsi qu'une amélioration de la vie de tous les jours. Le dosage auto-adaptable permet une optimisation des doses suivant les besoins et peut donc aider les malades à prendre confiance en leur capacité de contrôle des symptômes et donc de leur vie. De plus, le Sativex[®] a démontré qu'il possède un bon profil d'innocuité et qu'il est généralement bien toléré.

Dans les deux cas, l'identification des « répondeurs » grâce à la période de titration permet un arrêt rapide du médicament chez les patients qui ne perçoivent pas d'amélioration. Elle est d'autant plus importante qu'elle permet de limiter l'apparition de certains EI.

Cependant, l'utilisation de cette thérapeutique reste limitée.

Le Marinol® n'est que rarement prescrit et la mise sur le marché du Sativex® est reportée depuis deux ans maintenant. Le manque d'études et d'informations, ainsi que le blocage de la France sur le sujet de la légalisation du cannabis à des fins thérapeutiques, limitent l'utilisation de ces médicaments dans notre pays.

Alors qu'aujourd'hui le débat de cette légalisation se relance, le cas du Sativex® est toujours à l'arrêt, et la France ne semble pas encore prête pour cette thérapeutique.

NOM et Prénom : CRIGUET Anne

TITRE DE LA THESE

Essai thérapeutique du cannabis en France :
ces particularités du Sativex®

12 MAI 2016

Rennes, le 3 Mai 2016

Le Président de thèse : M. DAVID



Le Directeur de thèse :

L. SPARTEL



VU et Permis d'imprimer

Le Président de l'Université de Rennes1.



D. ALIS

Annexes

Annexe 1 - L'Angiosperms Phylogeny Group de 2009 (APGIII) (176)



Annexe 2 - Définition d'Abus et de Dépendance DSM-IV (6)

Tableau I : Abus d'une substance selon le DSM-IV

Mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une présence d'au moins une des manifestations suivantes au cours d'une période de douze mois :

1. Utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison
 2. Utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux
 3. Problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance
 4. Utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents
-

Tableau II : Dépendance à une substance selon le DSM-IV

Présence de trois (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de douze mois :

1. Tolérance (quantité ou effet)
 2. Sevrage (syndrome)
 3. Substance souvent prise en quantité plus importante ou prolongée
 4. Désir persistant
 5. Beaucoup de temps passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance
 6. Activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes abandonnées
 7. Utilisation de la substance poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent
-

Annexe 3 - « Gate control theory » (63)

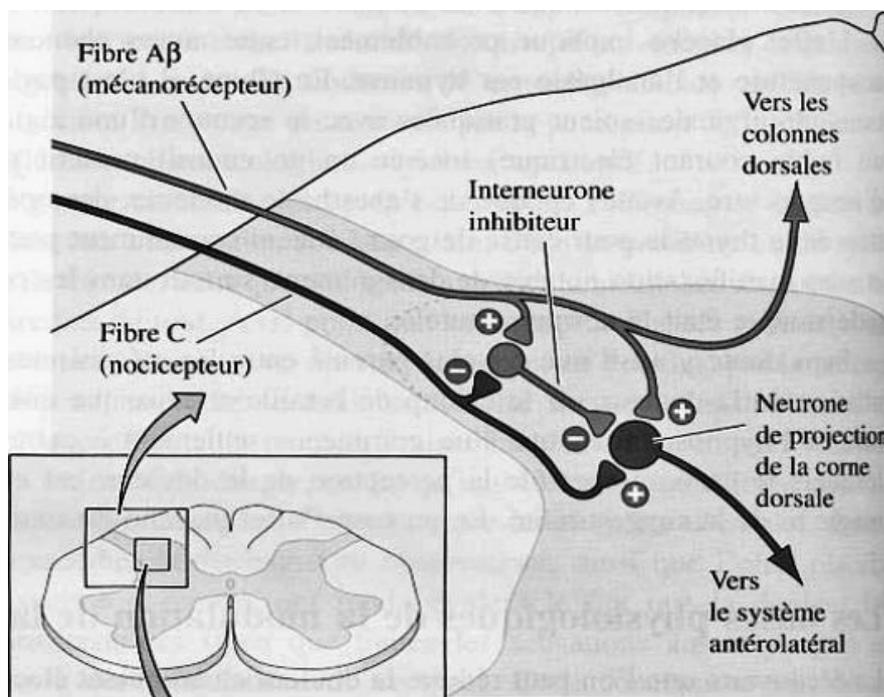
La « gate control theory » ou théorie du portillon a été mise en évidence en 1965 par Melzack et al. Il s'agit du mécanisme de modulation de l'information douloureuse au niveau médullaire.

Les interneurones situés au niveau de la substance grise sont liés à deux types de fibres, à celles transmettant l'information douloureuse mais également à celles transmettant l'information du toucher (mécanorécepteurs). Ils font synapse avec le deutoneurone.

Lorsque les nocicepteurs sont activés, ils entraînent une inhibition de l'interneurone. On aura donc la « porte ouverte » pour la transmission du message douloureux aux structures supérieures.

En revanche, lorsque les mécanorécepteurs sont activés, ils vont activer ces interneurones qui vont alors inhiber le deutoneurone en libérant du GABA et de la glycine. Le message douloureux se retrouvera donc face à une « porte fermée ». C'est pour cela qu'on a cette sensation que la douleur diminue si l'on touche la zone de départ du signal.

En revanche, ce mécanisme n'est efficace que si le message douloureux reste faible.



Annexe 4 - Contrôles inhibiteurs diffus induits par la nociception (63)

Cette théorie fait intervenir la mise en jeu d'un mécanisme endogène de contrôle de la douleur, partant de structures du tronc cérébral et aboutissant au niveau spinal.

L'originalité de ce système réside essentiellement dans son mode de fonctionnement. Ainsi une stimulation nociceptive serait à l'origine de puissants effets inhibiteurs qui diffuseraient sur la totalité des neurones à convergence, hormis ceux dont les champs récepteurs sont concernés par la stimulation nociceptive. Un tel mécanisme expliquerait pourquoi «une douleur peut en masquer une autre» à deux réserves près, qu'elle soit plus intense et qu'elle concerne un territoire métamérique différent. Ce phénomène est exploité par les techniques de «contre-irritation» comme l'acupuncture.

Annexe 5 - Tableau comparatif des cannabinoïdes et des opioïdes dans le cadre de la prise en charge de la douleur (45)

Les opioïdes	Les cannabinoïdes
Les opioïdes à haute dose favorisent les myoclonies et l'activité épileptique à travers les récepteurs μ et κ .	Les endocannabinoïdes et les agonistes CB ₁ semblent avoir une activité anticonvulsivante.
Des N/V et de la constipation sont fréquents pendant la thérapie aux opioïdes.	Les cannabinoïdes sont utilisés comme antiémétiques, notamment dans le traitement des N/V induits par une chimiothérapie. Mais un risque d'hyper-emèse est présent lors d'un abus chronique de cannabis. La constipation est un EI léger à modéré dans certains essais cliniques.
Un risque de dépression respiratoire est possible avec une surdose d'opiacés (surtout si elle est associée à une prise d'éthanol ou de sédatif), lors d'un scénario postopératoire ou d'abus d'opiacés. Episodes rarement rapportés avec les doses utilisées dans la gestion des douleurs.	Pas ce genre de risque.
Risque d'une hyperalgésie aux opioïdes.	Aucun cas où des cannabinoïdes induiraient une hyperalgésie dans les études animales, mais certaines études humaines suggèrent un effet hyperalgique, en particulier avec des doses plus élevées.
Les opioïdes induisent des anomalies rénales chez la souris.	Le CBD induit des anomalies rénales chez la souris.
Les opioïdes peuvent stimuler l'angiogenèse (problématique lors de cancer ou de métastases).	Les endocannabinoïdes inhibent l'angiogenèse.
Les opioïdes inhibent l'apoptose et favorisent la progression du cycle cellulaire par l'intermédiaire de la cycline D ₁ .	Les cannabinoïdes favorisent l'apoptose par l'accumulation de céramide dans les cellules transformées (en particulier les cellules de gliomes) et peuvent posséder une activité antitumorale.
Couramment utilisé dans les cas de douleur aiguë et sévère, par exemple la douleur postopératoire, crise de drépanocytose,...	N'a pas montré de réelle utilité dans la douleur nociceptive aiguë chez l'Homme.

Annexe 6 – Formulaire d'ATU_N, mis à jour en décembre 2015 (177)



DEMANDE D'ATU NOMINATIVE Notice explicative d'aide au remplissage

Q11ADOC025bis v02

Document à faxer à l'ANSM, à la direction concernée.

- ✓ **Remplissez rigoureusement ce formulaire** : Le prescripteur remplit toutes les parties ci-dessous sur fond blanc et transmet ce formulaire au pharmacien de la PUI ; Le pharmacien de l'établissement de santé vérifie les informations transmises par le prescripteur, complète sa partie (ci-dessous sur fond rose) et faxe le formulaire à l'ANSM. Une fois complété, ce formulaire est enregistrable. **Tous les champs sont obligatoires.**
- ✓ **Veillez à la lisibilité des informations** : **en remplissant le formulaire de manière dactylographiée**, vous gardez un traitement plus facile et plus rapide par l'ANSM, et la possibilité d'enregistrer votre demande.

Pour toute question concernant votre demande, contactez le 01 55 87 36 11

<p>► Patient Partie à remplir par le prescripteur</p>	<p>► Indication/Pathologie/Domaine thérapeutique pour lesquels est demandé l'ATU Partie à remplir par le prescripteur</p>
<p>► Médicament demandé Partie à remplir par le prescripteur NOM / DCI :</p> <p>Forme et dosage :</p> <p><i>Forme et dosage de la spécialité</i></p> <p>Posologie :</p> <p><i>Posologie prescrite dans le cadre de l'ATU</i></p> <p>Durée demandée :</p> <p><i>Durée du traitement souhaitée</i></p> <p>Association thérapeutique prévue ? Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/></p> <p>Si oui, laquelle : <i>préciser si le traitement demandé sera utilisé en association avec un ou plusieurs autres traitements</i></p>	<p>► Justification de la demande (pathologie, histoire clinique du patient, traitement(s) antérieur(s) et leur durée, traitement(s) actuel(s), absence d'alternatives thérapeutiques, ...) - Joindre toutes pièces utiles Partie à remplir par le prescripteur</p> <p>- Dans le cadre d'une demande liée à une spécialité soumise à un protocole d'utilisation thérapeutique, le prescripteur doit fournir en pièce jointe la fiche de protocole dûment renseignée</p> <p>- Dans le cadre d'une demande liée à une nouvelle spécialité pharmaceutique (absente du référentiel), le prescripteur doit fournir des informations afin de mettre à jour les référentiels.</p> <p><i>Si le cadre est trop petit pour inscrire toute la justification, le prescripteur peut compléter sur papier libre et le joindre par fax à la demande</i></p> <p><i>Joindre également les références bibliographiques</i></p>
<p>► Informations supplémentaires en cas de renouvellement Partie à remplir par le prescripteur</p> <p>Date de début du traitement (JJ MM AAAA) :</p> <p>Données relatives à l'efficacité du traitement instauré :</p> <p><i>Dans le cadre d'une demande liée à une spécialité soumise à un protocole d'utilisation thérapeutique, le prescripteur doit fournir en pièce jointe la fiche de protocole dûment renseignée</i></p> <p>Des effets indésirables ont-ils été observés ? Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> ► Précisez (nature, intensité, durée...) :</p> <p>Si oui, avez-vous déclaré cet effet indésirable ? Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/></p>	
<p>Partie réservée au médecin prescripteur</p> <p>NOM : <u>Date</u>, signature et cachet :</p> <p><i>Toutes les informations sont nécessaires afin de pouvoir contacter le prescripteur en cas de besoin</i></p>	<p>Partie réservée au pharmacien de l'établissement de santé</p> <p>NOM : <u>Date</u>, signature et cachet :</p> <p><input type="checkbox"/> Initiation</p> <p><input type="checkbox"/> Renouvellement</p> <p>► n°ATU précédente :</p>

Conformément à l'article 34 et 38 à 43 de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, toute personne concernée par cette déclaration dispose d'un droit d'accès lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies la concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

Annexe 7 - Classification ATC (Anatomique, Thérapeutique et Chimique) (178)

Le système ATC est une classification internationale pour les médicaments, recommandée par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé).

Dans le système ATC, les médicaments sont divisés en plusieurs groupes selon l'organe ou le système sur lequel ils agissent, et selon leurs propriétés chimiques, pharmacologiques et thérapeutiques. Les médicaments sont classés en groupes dans 5 niveaux différents :

- l'organe ou le système sur lequel ils agissent.
- sous-groupes thérapeutiques
- sous-groupes pharmacologiques
- groupes chimiques
- substances chimiques

Pour le Marinol® : A04AD	Pour le Sativex® : N02BG10
A : Voie digestive et métabolisme	N : Système nerveux
A04 : Antiémétiques et antinauséux	N02 : Analgésiques
A04A : Antiémétiques et antinauséux	N02B : Autres analgésiques et antipyrétiques
A04AD : Autres antiémétiques	N02BG : Autres analgésiques et antipyrétiques
	N02BG10 : Cannabinoïdes

Annexe 8 - Fiche patient sur le Sativex® (106)

Sativex®

27mg/mL de Δ^9 -tétrahydrocannabinol et 25mg/mL de cannabidiol

Ingrédients non médicamenteux : Ethanol, Propylèneglycol, Essence de menthe poivrée (aromatisant)

Indication

Traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une SEP chez des patients adultes n'ayant pas suffisamment répondu à d'autres traitements antispastiques et chez qui une amélioration cliniquement significative de ces symptômes a été démontrée pendant un traitement initial.

Utilisation du médicament

Le Sativex® doit être vaporisé dans la bouche, sous la langue ou à l'intérieur de la joue. Pour éviter d'inhaler le médicament et de vous irriter la gorge, ne le vaporisez pas au fond de la gorge. Pour éviter de ressentir une sensation de brûlure ou autre sensation désagréable dans la bouche, il ne faut pas toujours effectuer la vaporisation au même endroit.

Posologie

C'est vous qui déterminez la dose nécessaire. Pour cela vous devrez réaliser une titration, c'est-à-dire vous augmentez graduellement la dose au cours des quatre premières semaines de traitement. Le schéma de prise sera à élaborer avec votre médecin.

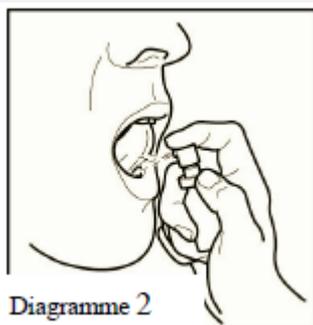
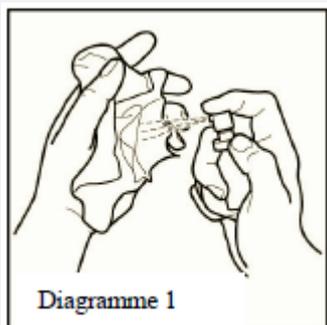
La dose moyenne de Sativex® est de 4 à 8 vaporisations par jour, avec un maximum de 12 par jour.

Si des effets secondaires indésirables incommodes surviennent, réduisez le nombre de vaporisations ou espacez davantage celles-ci.

Emploi du vaporisateur

Avant ouverture : Remuez doucement le flacon et retirez le bouchon protecteur. Tenez le flacon à la verticale, entre le pouce et le majeur, et placez l'index sur l'actionneur. En dirigeant le jet vers un mouchoir, appuyez 2 à 3 fois fermement et rapidement sur l'actionneur jusqu'à obtention d'un fin brouillard (diagramme1). Le vaporisateur est maintenant prêt à l'emploi.

Après ouverture : Remuez doucement le flacon et retirez le bouchon protecteur. Tenir le flacon de la même façon que vu précédemment. Dirigez le jet dans la bouche, sous la langue ou à l'intérieur de la joue. Retenez votre souffle et appuyez fermement et rapidement sur l'actionneur (diagramme2). Remettez le capuchon protecteur. Toutes ces étapes devront être reproduites pour chaque usage.



Un flacon de 5,5mL contient 48 doses après amorçage et un de 10mL, 90 doses.

Lorsque vous arriverez à la fin de votre flacon, vous pourrez observer une modification du bruit du vaporisateur ainsi qu'une sensation différente dans la bouche. Il sera alors temps d'en changer.

Ne pas vaporiser le médicament dans le nez ou dans les yeux. Si le médicament rentre en contact avec les yeux ou la peau, rincez immédiatement à grande eau.

N'utilisez pas le vaporisateur à proximité des enfants ou des animaux domestiques.

N'utilisez pas le vaporisateur à proximité d'une flamme nue ni d'une source de chaleur.

Surdosage

Si vous prenez accidentellement une dose supérieure à la dose habituelle et présentez de graves réactions d'intoxication, communiquez avec le service des urgences de l'hôpital le plus près de chez vous ou le centre anti-poisons régional, ou dites-le sans tarder à votre médecin. Ces symptômes comprennent hallucinations (voir/entendre des choses qui n'existent pas), délires (avoir des croyances fautives), anxiété ou paranoïa (anxiété ou peur excessive), augmentation ou diminution de la fréquence cardiaque avec hypotension orthostatique (se sentir étourdi quand on se lève debout). Apportez le vaporisateur avec vous.

Le lendemain d'un surdosage, vous devez prendre rendez-vous avec votre médecin habituel.

Dose oubliée

Si vous avez oublié de faire une vaporisation, ne vous en faites pas. C'est un médicament à utiliser au besoin. Faites une vaporisation dès que vous en sentez le besoin.

Continuez d'utiliser ce médicament tant que le médecin vous le prescrit.

Si vous avez des questions, adressez-vous à votre médecin ou à un pharmacien.

Conservation du médicament

Conservez le flacon au réfrigérateur (entre +2 et +8 °C) s'il n'est pas ouvert. Ne congelez pas le flacon.

Une fois le flacon de 5,5mL ouvert, il doit être utilisé dans les 28 jours. Pour celui de 10mL, son emploi sera possible pendant 42 jours. Ils seront alors à conserver à température ambiante (entre +15 et +25 °C).

N'utilisez pas Sativex® après la date de péremption qui figure sur l'étiquette.

Rangez le flacon en position verticale. Rangez le flacon en lieu sûr. Ne partagez votre médicament avec personne.

Ce produit est inflammable. Remettez toujours le capuchon. N'exposez pas le flacon au soleil et ne le placez pas près d'une source de chaleur.

S'il reste de la solution dans le flacon, rapportez-le au pharmacien pour qu'il le jette de façon sûre.

Annexe 9 - Test CAST (124)

Le test se décompose en deux étapes. Si, la personne répond positivement à la question « Avez-vous pris du cannabis au cours des 12 derniers mois ? » elle est alors invitée à poursuivre le questionnement du CAST.

Une seule croix par ligne	Jamais	Rarement	De temps en temps	Assez souvent	Très souvent
Avez-vous fumé du cannabis avant midi ?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
Avez-vous fumé du cannabis lorsque vous étiez seul(e) ?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
Avez-vous eu des problèmes de mémoire quand vous fumez du cannabis ?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
Des amis ou des membres de votre famille vous ont ils dit que vous devriez réduire votre consommation de cannabis ?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
Avez-vous essayé de réduire ou d'arrêter votre consommation de cannabis sans y arriver ?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
Avez-vous eu des problèmes à cause de votre consommation de cannabis (dispute, bagarre, accident, mauvais résultat à l'école...) ? Lesquels : ///	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>

Le score est calculé de la façon suivante : les deux premières questions cotent 1 à partir de la réponse « de temps en temps », 0 sinon ; les quatre suivantes cotent 1 dès la modalité « rarement ». Un score supérieur ou égal à 4 suggère fortement un usage problématique.

Annexe 10 - Article R5132-86, modifié par Décret n°2013-473 du 5 juin 2013 - art. 1 (134)

I. - Sont interdits la production, la fabrication, le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition ou l'emploi :

1° Du cannabis, de sa plante et de sa résine, des produits qui en contiennent ou de ceux qui sont obtenus à partir du cannabis, de sa plante ou de sa résine ;

2° Des tétrahydrocannabinols, à l'exception du delta 9-tétrahydrocannabinol, de leurs esters, éthers, sels ainsi que des sels des dérivés précités et de produits qui en contiennent.

II. - Des dérogations aux dispositions énoncées ci-dessus peuvent être accordées aux fins de recherche et de contrôle ainsi que de fabrication de dérivés autorisés par le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

La culture, l'importation, l'exportation et l'utilisation industrielle et commerciale de variétés de cannabis dépourvues de propriétés stupéfiantes ou de produits contenant de telles variétés peuvent être autorisées, sur proposition du directeur général de l'agence, par arrêté des ministres chargés de l'agriculture, des douanes, de l'industrie et de la santé.

III. - Ne sont pas interdites les opérations de fabrication, de transport, d'importation, d'exportation, de détention, d'offre, de cession, d'acquisition ou d'emploi, lorsqu'elles portent sur des spécialités pharmaceutiques contenant l'une des substances mentionnées aux 1° et 2° du présent article et faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché délivrée en France conformément aux dispositions du chapitre Ier du titre II du présent livre ou par l'Union européenne en application du règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments.

Annexe 11 - Questionnaire au docteur ATTAL Nadine

Selon mes recherches, il vous arrive de prescrire du Marinol[®], par l'intermédiaire d'une ATU_N. Depuis combien de temps prescrivez-vous du Marinol[®] à vos patients ?

☛ *Depuis 2001 : nous avons même publié une petite étude ouverte dans la presse médicale et dans E J Pain (2002) sur l'utilisation de ce traitement dans les douleurs neuropathiques réfractaires.*

Qu'est-ce qui vous a décidé à utiliser ce type de traitement ?

☛ *Les données d'études antérieures ou d'observations anecdotiques suggérant l'efficacité en clinique et les données chez l'animal. Le rationnel en terme physiopathologique (rôle des récepteurs CB₁ et CB₂, systèmes de contrôle des cannabinoïdes endogènes) dans la douleur. L'absence d'alternative thérapeutique.*

Selon l'ANSM, 95 demandes d'ATU_N pour le Marinol[®] ont été enregistrées en 2013, et 105 depuis le 1er janvier 2014, dont 77 instaurations de traitement, essentiellement réalisées pour des douleurs neuropathiques.

Pour quelles indications réalisez-vous ces demandes d'ATU_N ? Combien de patients en bénéficie et sous quelles conditions ?

☛ *Actuellement très peu : j'ai environ un à deux patients par an sous traitement. Je demande les ATU uniquement pour la douleur neuropathique réfractaire.*

Sur le total des patients sous Marinol[®], combien sont répondeurs ?

☛ *Nous avons remarqué que le Marinol est faiblement efficace (ceci correspond aux publications citées ci-dessus) mais semble davantage agir sur les douleurs paroxystiques. J'ai eu environ ¼ de patients répondeurs (ceux présentant des douleurs paroxystiques prédominantes).*

Chez ces derniers, avez-vous constaté une nette amélioration des symptômes traités ?

☛ *Oui pour la composante paroxystique des douleurs (décharges électriques, coups de couteau).*

Certains effets indésirables sont-ils plus fréquents que d'autres (comme les vertiges ou la somnolence) ? Au point de ne pouvoir continuer le traitement ?

☞ *Nous avons effectivement des effets indésirables de ce type mais peu nécessitent d'interrompre le traitement. Ils sont réduits par une titration longue et des doses modérées.*

Avez-vous constaté des signes d'abus et/ou de dépendance ? Si oui, lesquels ?

☞ *Je n'ai jamais constaté d'abus ou de dépendance pour ce traitement.*

Lorsque vous prescrivez du Marinol® pour soulager ce type de douleur, vos patients sont-ils toujours sous opioïdes? Si oui, est-ce que vous en diminuez la dose suite à l'adjonction du Marinol®?

☞ *Je ne prescris pas systématiquement Marinol® à un patient sous opioïde. Au contraire, je préfère éviter du fait des risques éventuels d'abus et de dépendance, donc si c'est le cas je tente de diminuer la dose. La plupart des patients à qui j'ai prescrits le Marinol® n'étaient pas sous opioïdes.*

Certaines études parlent d'une action synergique entre les cannabinoïdes et les opioïdes. Avez-vous constaté cela chez vos patients?

☞ *Je n'ai rencontré aucun signe d'effet additif (difficile de parler de synergie sans étude spécifique) entre les deux.*

Peut-être auriez-vous un cas clinique à me soumettre ? (posologies du Marinol® et des co-traitements possibles suivant l'indication, son efficacité ainsi que sa tolérance).

☞ *Une patiente de 50 ans environ présentant une sciatique chronique très sévère ne répondant à rien, et dominée par des décharges électriques. En attendant un traitement invasif (stimulation médullaire) la patiente a été mise sous Marinol® à des doses de 15-20 mg par jour avec une bonne efficacité sur ses douleurs paroxystiques.*

Selon vous, y a-t-il un avenir pour les médicaments dérivés du cannabis en France ?

☞ *Oui, mais pas nécessairement le Marinol®. Le Sativex® semblerait intéressant mais les données d'études cliniques dans la douleur neuropathique sont décevantes (Finnerup, Attal et al. Lancet Neurol. 2015).*

Annexe 12 - Echelles de mesure de la spasticité

Echelle d'Ashworth- Evaluation clinique de la spasticité (142)

L'échelle d'Ashworth est une échelle de mesure de la sévérité de la spasticité, d'un point de vue professionnel, établie en 1964. Elle permet également d'évaluer l'effet d'un traitement antispastique chez les patients atteints de SEP.

Aujourd'hui, c'est sa version modifiée que l'on utilise, qui sera plus sensible, même si aujourd'hui ses résultats sont remis en question. En effet, même si une augmentation du score représente une spasticité plus sévère, la différence entre deux scores consécutifs n'est pas la même dans toute la gamme (échelle catégorique, pas linéaire). Par conséquent, les différences dans les scores et les changements au cours du temps obtenu avec cette échelle, ainsi que les analyses possibles (comme les mesures de tendance centrale ou de dispersion telles que les moyennes et les écarts-types) sont susceptibles d'être imprécises.

Échelle d'Ashworth modifiée.

0	Tonus musculaire normal
1	Augmentation discrète du tonus musculaire se manifestant par un ressaut suivi d'un relâchement ou par une résistance minime en fin de mouvement
1 +	Augmentation discrète du tonus musculaire se manifestant par un ressaut suivi d'une résistance minime perçue sur moins de la moitié de l'amplitude articulaire
2	Augmentation plus marquée du tonus musculaire touchant la majeure partie de l'amplitude articulaire, l'articulation pouvant être mobilisée facilement
3	Augmentation importante du tonus musculaire rendant la mobilisation passive difficile
4	L'articulation concernée est fixée en flexion ou extension, abduction ou adduction

Echelle de Penn (179)

C'est une échelle élaborée à la fin des années 80 afin d'évaluer l'effet du baclofène (voie intrathécale) chez des patients blessés médullaires. Le patient doit évaluer la présence de « spasmes » et les quantifier selon 5 classes (de 0 à 4).

A partir de la cotation 1 incluse, il doit également évaluer la sévérité des spasmes sur une cotation en 3 niveaux (peu sévère, sévère, très sévère)

Échelle de spasmes de Penn.

0	Absence de spasmes
1	Spasmes induits par des stimulations sensorielles ou mobilisation passive
2	Spasmes spontanés occasionnels
3	Nombre de spasmes spontanés compris entre 1 et 10/heure
4	Plus de 10 spasmes/heure

0-10 NRS (Numerical Rating Scale) –Evaluation numérique (79)

Il s'agit une échelle d'auto-évaluation de la sévérité de la spasticité par le patient. Elle est sensible, fiable, reproductible et validée.

L'évaluation se fait sur une échelle de 0 à 10, 0 étant l'absence de spasticité et 10 étant une spasticité maximale inimaginable. Le patient évalue à heure constante durant 7 jours consécutifs la sévérité moyenne de la spasticité ressentie dans les 24 heures précédentes.

Elle sera moins sensible et moins précise que la VAS, d'où son remplacement dans certaines études.

0-100mm VAS (Visual Analog Scale) –Evaluation numérique (78)

C'est une échelle d'auto-évaluation sensible, fiable, reproductible et validée ; mais elle n'est réalisable que chez les patients communicants et ayant des capacités d'abstraction.

L'évaluation se fait sur une ligne horizontale numérotée de 0 à 100, sur laquelle les patients marquent le point qui représente la perception de leur état actuel. Elle reste très proche de celle de la NRS de part des modalités d'utilisations et de ses limites.

Echelle de Tardieu (142)

C'est une échelle ordinale qui tient compte de la posture et de la vitesse d'étirement. La résistance à la mobilisation est évaluée à deux vitesses : la plus lente et la plus rapide possible. L'angle d'apparition ainsi que l'intensité de la résistance sont notés. Cette échelle française a fait l'objet d'une validation en anglais. La variabilité inter-juge est meilleure que dans l'échelle d'Ashworth.

L'évaluation est toujours réalisée à la même posture. Pour chaque groupe musculaire, la réaction à l'étirement est notée pour une vitesse donnée : V1 aussi lentement que possible, V3 aussi vite que possible. Deux paramètres X et Y sont pris en compte : la qualité de la réaction musculaire (X) et l'angle où apparaît la réaction musculaire (Y).

Échelle de Tardieu.

<i>Qualité de la réaction musculaire (X)</i>	
0	Pas de résistance tout au long du mouvement passif
1	Discrète augmentation de la résistance au cours du mouvement passif sans que l'on puisse ressentir clairement un ressaut à un angle précis
2	Ressaut franc interrompant le mouvement passif à un angle précis, suivi d'un relâchement
3	Clonus épuisable (< 10 s lorsque l'on maintient l'étirement) survenant à un angle précis
4	Clonus inépuisable (> 10 s lorsque l'on maintient l'étirement) survenant à un angle précis
<i>Angle ou apparaît la réaction musculaire (Y)</i>	
	La mesure est rapportée à la position d'étirement minimale pour chaque articulation (correspondant à l'angle 0), à l'exception de la hanche où la mesure est rapportée à la position de repos anatomique

Bibliographie

1. **Haston, EM. et al.** Botanical Journal of the Linnean Society. *The Linnean society of London*. Octobre 2009, Vol. 161, pp. 128-31.
2. *Nordisk familjebok. Beklädnadsväxter*. 1904. Vol. 2.
3. **Bruneton, J.** *Pharmacognosie: phytochimie, plantes médicinales*. s.l. : Lavoisier, 2009. Vol. 4ème édition.
4. **Clarke, R. C.** *La botanique du cannabis*. s.l. : Lezard Edition, 2004.
5. **Code de la Santé Publique.** Arrêté du 22 août 1990 Article R.5181. *Legifrance.gouv.fr*. [En ligne] 1 Mars 2008. [Citation : 1 Mars 2016.] <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000006076590>.
6. **Inserm, Expertise collective.** *Cannabis thérapeutique: quels sont les effets sur le comportement et la santé?* s.l. : Les Editions Inserm, 2001.
7. **Venance, L.** Le système endocannabinoïde central. *Médecine / Sciences*. Janvier 2004, Vol. 20, 1, pp. 45-53.
8. **Pelissier, AL. et al.** Cannabis : toxicokinetic focus and methodology of urinary screening. *Thérapie*. 1997, Vol. 52, pp. 213-18.
9. **Huestis, MA. et al.** Characterization of the absorption phase of marijuana smoking. *Clin Pharmacol Ther.* 1992a, Vol. 52, pp. 31-41.
10. —. Blood cannabinoids. I. Absorption of THC and formation of 11-OH-THC and THCCOOH during and after smoking marijuana. *J Anal Toxicol.* 1992b, Vol. 16, pp. 276-82.
11. **Harder, S. et Rietbrek, S.** Concentration-effect relationship of delta-9-tetrahydrocannabinol of psychotropic effects after smoking marijuana. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1997, Vol. 35, pp. 155-59.
12. **Stillman, R. et al.** Tetrahydrocannabinol (THC): metabolism and subjective effects. *Life science*. Aout 1976, Vol. 19, pp. 569-76.
13. **Bruneton.** *Plantes toxiques: Végétaux dangereux pour l'Homme et les animaux*. s.l. : Lavoisier, 2001. Vol. 2ème Edition.
14. **Ulugöl, A.** The endocannabinoïde system as a potential therapeutic target for pain modulation. *Balkan Med J.* 2014, Vol. 31, 2, pp. 115-20.
15. **Hall, W. et al.** The health and psychological consequences of cannabis use. Monograph series. *Departement of human services and health eds.* 1994.

16. **Solowij, N.** Long term effects of cannabis on the central nervous system. *Addiction Research Fundatrion*. 1999, pp. 195-265.
17. **Kalant, H.** Medical use of cannabis: history and current status. *Pain Res Manag*. 2001, pp. 80-91.
18. **Cabal, C.** *Rapport sur l'impact éventuel de la consommation des drogues sur la santé mentale de leurs consommateurs (Chapitre2)*. Assemblée Nationale. 2001. pp. 31-54.
19. **Pope, HG. JR. et Yurgelun-Todd, D.** The residual cognitive effects of heavy marijuana use in college students. *JAMA*. 1996, pp. 521-27.
20. **Block, J. et al.** Longitudinally fortelling drug usage in adolescence: early childhood personality and environmental precursors. *Child Development*. 1988, pp. 336-55.
21. **Shedler, J. et Block, J.** Adolescent drug use and psychosocial health. *Am Psychol*. 1990, pp. 612-30.
22. **Solowij, N. et al.** Differential impairments of selective attention due to frequency and duration of cannabis use. *Biol Psychiatry*. 1995a, pp. 731-39.
23. **Ehrenreich, H. et al.** Specific attentional dysfunction in adults following early start of cannabis use. *Psychopharmacology*. 1999, pp. 295-301.
24. **Negrete, J. C.** Clinical aspects of substance abuse in persons with schizophrenia. *Can J Psychiatry*. Février 2003, Vol. 48, 1, pp. 14-21.
25. **Macnab, A. et al.** Ingestion of cannabis: a cause of coma in children. *Pediatr Emerg Care*. 1989, pp. 238-39.
26. **Tashkin, DP.** Airway effects of marijuana, cocaine and other inhaled illicit agents. *Curr Opin Pulm Med*. 2001, pp. 43-61.
27. **Bro, P. et al.** Cannabis poisoning with analytical verification. *N Engl J Med*. 1975, pp. 1049-50.
28. **Walter, FG. et al.** Marijuana and hyperthermia. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1996, pp. 217-22.
29. **Liskow, B. et al.** Allergy to marijuana. *Ann Intern Med*. 1971, p. 571.
30. **Tashkin, DP. et al.** Heavy habitual marijuana smoking does not cause an accelerated decline in FEV1 with age: a longitudinal study. *Am J Respir Crit Care Med Dis*. 1997, pp. 141-48.
31. **Taylor, DA. et al.** The respiratory effects of cannabis in young adults. *Addiction*. 2000, pp. 1669-77.

32. **Bloom, JW. et al.** The respiratory effects of non-tobacco cigarettes. *Br Med J.* 1987, pp. 1516-18.
33. **Carriot, F. et Sasco, AJ.** Cannabis and cancer. *Rev Epidémiol et Santé Publ.* 2000, pp. 473-83.
34. **Smith, MS. et al.** Psychoactive cannabinoids increase mortality and alter acute phase cytokine responses in mice sublethally infected with *Legionella pneumophila*. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1997, pp. 69-75.
35. **Kagen, SL. et al.** Marijuana smoking and fungal sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 1983, pp. 389-93.
36. **Harris, L.** Cannabinoids as analgesics. *Raven Press.* 1979, pp. 467-73.
37. **Cohen, S. et Stilmman, R.** The therapeutic potential of marijuana. *Plemum Press.* 1976.
38. **Relman, A.** Marijuana justifies serious concern. *National Academy Press.* 1982.
39. **Bluhm, EC. et al.** Maternal use of recreational drugs and neuroblastoma in offspring: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer Causes Control.* 2006, Vol. 17, 5, pp. 663-69.
40. **Shire, D. et al.** An amino-terminal variant of the central cannabinoid receptor resulting from alternative splicing. *J Biol Chem.* 1995, pp. 3726-31.
41. **Reynaud, M. et Benyamina, A.** *Addiction au cannabis.* s.l. : Flammarion, 2005. p. 21.
42. **Bouaboula, M. et al.** Cannabinoid receptor expression in human leukocytes. *Eur J Biochem.* 1993, pp. 173-80.
43. **Galiegue, S. et al.** Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *Eur J Biochem.* 1995, pp. 54-61.
44. **Pertwee, RG.** The therapeutic potential of drugs that target cannabinoid receptors or modulate the tissue levels or actions of endocannabinoids. *AAPS J.* 2005, Vol. 7, pp. 625-54.
45. **Elikottil, J. et al.** The analgesic potential of cannabis. *J Opioid Manag.* Juillet 2013, Vol. 6, p. 14.
46. **Derkinderen, P. et al.** Regulation of neuronal form of focal adhesion kinase by anandamide. *Science.* 1996, pp. 1719-22.
47. **Ameria, A.** The effects of cannabinoids on the brain. *Prog Neurobiol.* 1999, pp. 315-48.

48. **Bouaboula, M. et al.** Activation of the mitogen-activated protein kinases by stimulation of the central cannabinoid receptor CB1. *Biochem J.* 1995, pp. 637-41.
49. **Liu, J. et al.** Functional CB1 cannabinoid receptors in human vascular endothelial cells. *Biochem J.* 2000, pp. 835-40.
50. **Del Pulgar, T. et al.** The CB1 cannabinoid receptor is coupled to the activation of protein kinase B/Akt. *Biochem J.* 2000, pp. 369-73.
51. **Bouaboula, M. et al.** Cannabinoid receptor CB1 activates the Na⁺/ H⁺ exchanger NHE-1 isoform via Gi-mediate mitogen activated protein kinase signaling transduction pathways. *FEBS Lett.* 1999a, pp. 61-65.
52. **Galve-Roperh, I. et al.** Anti-tumoral action of cannabinoids: involvement of sustained ceramide accumulation and extracellular signal-regulated kinase activation. *Nat Med.* 2000, pp. 313-19.
53. **Zhu, LX. et al.** Delta-9-tetrahydrocannabinol inhibits antitumor immunity by a CB2 receptor-mediated, cytokineindependent pathway. *J Immunol.* 2000, pp. 373-80.
54. **De Fonseca, R. et al.** An anorexic lipid mediator regulating by feeding. *Nature.* 2001, Vol. 414, pp. 209-12.
55. **Rinaldi-Carmona, M. et al.** SR141716A, a potent and selective antagonist of the brain cannabinoid receptor. *FEBS Lett.* 1994, pp. 240-44.
56. **Giuffrida, et al.** Reversal of dopamine D2 receptor responses by an anandamide transport inhibitor. *The Journal of Neuroscience.* 2000, pp. 3401-07.
57. **Grotenhermen, F.** *Cannabis en médecine: un guide pratique des applications médicales du cannabis et du THC.* s.l. : Edition Indica, 2009. 98-2-9534898-0-4.
58. **Société des Nation,.** Convention internationale de l'opium signée à la Haye le 23 janvier 1912. *Recueil des traités et des engagements internationaux.* 1922, Vol. 8, 1-4, pp. 187-239.
59. **OFDT.** Convention internationale de l'Opium. *ofdt.fr.* [En ligne] [Citation : 21 Mars 2016.] http://bdoc.ofdt.fr/index.php?lvl=notice_display&id=63802&seule=1.
60. **blog.biotops.biz.** Cannabis : la raison de la prohibition. *blog.biotops.biz.* [En ligne] 30 Avril 2015. [Citation : 18 Avril 2016.] <http://blog.biotops.biz/cannabis-les-raisons-de-la-prohibition/>.

61. **Psychoactif.** Cannabinoïdes synthétiques. *Psychoactif.org*. [En ligne] 14 Décembre 2015. [Citation : 4 Mars 2016.] http://www.psychactif.org/psychowiki/index.php?title=Cannabino%C3%AFdes_synth%C3%A9tiques.
62. **Gurney, SMR. et al.** Pharmacology, toxicology, and adverse effects of synthetic cannabinoid drugs. *Forensic Science Review*. January 2014, Vol. 26, 1, pp. 57-58.
63. **Sol, JC. et al.** Douleurs: bases anatomiques, physiologiques et psychologiques. [En ligne] 2010. http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module6/arielle/chapitre_02.pdf.
64. **Bouhassira, D. et Calvino, B.** *Douleurs: physiologie, physiopathologie et pharmacologie*. s.l. : Rueil-Malmaison: Arnette, 2009. p. 338.
65. **Authier, N. et al.** Cannabinoïdes et douleur. *La Lettre du Pharmacologue*. 2003, Vol. 17, 4, pp. 118-22.
66. **PCU, Rédaction.** Utilisation médicale du cannabis et douleur. *Pain: Clinical Updates*. International Association for the Study of Pain, Octobre 2014, Vol. 22, 3, pp. 1-8.
67. **Nackley, AG. et al.** Selective activation of cannabinoid CB(2) receptors suppresses spinal fos protein expression and pain behavior in a rat model of inflammation. *Neuroscience*. 2003, Vol. 119, 3, pp. 747-57.
68. **Quartilho, A. et al.** Inhibition of inflammatory hyperalgesia by activation of peripheral CB2 cannabinoid receptors. *Anesthesiology*. 2003, Vol. 99, 4, pp. 955-60.
69. **Guindon, J. et al.** Pre-emptive antinociceptive effects of a synthetic cannabinoid in a model of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol*. 2007, Vol. 568, 1-3, pp. 173-76.
70. **Campbell, FA. et al.** Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *BMJ*. 2001, Vol. 323, 7303, pp. 13-16.
71. **Richardson, JD.** Cannabinoids modulate pain by multiple mechanisms of action. *J Pain*. 2000, Vol. 1, pp. 2-14.
72. **Consroe, P.** Brain cannabinoid systems as targets for the therapy of neurological disorders. *Neurobiol Dis*. 1998, Vol. 5, pp. 534-51.
73. **Pertwee, RG.** Cannabinoid receptors and pain. *Prog Neurobiol*. 2001, Vol. 63, pp. 569-611.
74. **Mao, J. et al.** Two distinctive antinociceptive systems in rats with pathological pain. *Neurosci Lett*. 2000, Vol. 280, pp. 13-6.

75. **Smith, PA. et al.** Low dose combination of morphine and delta-9-tetrahydrocannabinol circumvents antinociceptive tolerance and apparent desensitization of receptors. *Eur J Pharmacol.* 2007, Vol. 571, 2-3, pp. 129-37.
76. **Wilson, AR. et al.** Repeated cannabinoid injections into the rat periaqueductal gray enhance subsequent morphine antinociception. *Neuropharmacology.* 2008, Vol. 55, 7, pp. 1219-25.
77. **Cichewicz, DL. et al.** Enhancement of transdermal fentanyl and buprenorphine antinociception by transdermal delta-9-tetrahydrocannabinol. *Eur J Pharmacol.* 2005, Vol. 525, 1-3, pp. 74-82.
78. **Zettl, Uwe K. et al.** Evidence for the efficacy and affectiveness of THC-CBD oromucosal spray in symptom management of patients with spasticity due to MS. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders.* 2016, Vol. 9, 1, pp. 9-30.
79. **HAS.** *Comité de transparence - Avis sur le Sativex.* 22 Avril 2014.
80. **Perez, J.** Combined cannabinoid therapy via an orocomusal spray. *Drugs Today.* 2006, Vol. 42, pp. 495-503.
81. **Pryce, G. et Baker, D.** Control of spasticity in a multiple sclerosis model mediated by CB1, not CB2, cannabinoid receptors. *Br J Pharmacol.* 2007, Vol. 150, pp. 519-25.
82. **Richard, D. et JL., Senon.** Le cannabis. *Que sais-je?* 2010, 3084.
83. **Kogan, NM. et Mechoulam, R.** Cannabinoids in health and disease. *Dialogues Clin Neurosci.* 2007, Vol. 9, 4, pp. 413-30.
84. **Arévalo-Martin, N. et al.** Therapeutic action of cannabinoids in a murine model of multiple sclerosis. *J Neurosci.* 2003, Vol. 23, pp. 2511-16.
85. **More, SV. et Choi, DK.** Promising cannabinoid-based therapies for Parkinson's disease: motor symptoms to neuroprotection. *Molecular Neurodegeneration.* Avril 2015, Vol. 10, p. 17.
86. **Friedman, D. et Devinsky, O.** Cannabinoids in treatment of epilepsy. *N Engl J Med.* 2015, Vol. 373, pp. 1048-58.
87. **Ames, FR. et Cridland, S.** Anticonvulsant effect of cannabidiol. *S Afr Med J.* Janvier 1986, Vol. 69, 1, p. 14.
88. **Meier, MH. et al.** Persistent cannabis users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012, Vol. 109, 40, pp. 2657-64.
89. **Lu, ML. et Agito, MD.** Cannabinoid hyperemesis syndrome: Marijuana is both antiemetic and proemetic. *Cleve Clin J Med.* Juillet 2015, Vol. 82, 7, pp. 429-34.

90. **Kluin-Neleman, JC. et al.** Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) as an antiemetic in patients treated with cancer chemotherapy. A double-blind cross-over trial against placebo. *Vet Hum Toxicol.* 1979, Vol. 21, pp. 338-40.
91. **Lane, M. et al.** Dronabinol and prochlorperazine in combination for treatment of cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Pain Symptom Manage.* 1991, Vol. 6, 6, pp. 352-59.
92. **Meiri, E. et al.** Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Curr Med Res Opin.* 2007, Vol. 23, pp. 533-43.
93. **Davis, MP.** Oral nabilone capsules in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting and pain. *Expert Opin Investig Drugs.* 2008, Vol. 17, 1, pp. 85-95.
94. **Niiranen, A. et Mattson, K.** Antiemetic efficacy of nabilone and dexamethasone: a randomized study of patients with lung cancer receiving chemotherapy. *Am J Clin Oncol.* 1987, Vol. 10, pp. 325-29.
95. **Cunningham, D. et al.** Nabilone and prochlorperazine: a useful combination for emesis induced by cytotoxic drugs. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985, Vol. 291, pp. 864-65.
96. **Kramer, J. L.** Medical marijuana for cancer. *A Cancer Journal for Clinicians.* The American Cancer Society, Inc, Avril 2015, Vol. 65, 2, pp. 110-22.
97. **Mack, A. et Joy, J.** *Marijuana as medicine? The science beyond the controversy.* Washington DC : The National Academies of Sciences, Engineering and Medicine , 2000. 202.334.2000.
98. **Guzmán, M.** Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nat Rev Cancer.* 2003, Vol. 3, pp. 745-55.
99. **Portella, G. et al.** Inhibitory effects of cannabinoid CB 1 receptor stimulation on tumor growth and metastatic spreading: actions on signals involved in angiogenesis and metastasis. *FASEB J.* 2003, Vol. 17, pp. 458-74.
100. **Pagotto, U. et al.** Normal human pituitary gland and pituitary adenomas express cannabinoid receptor type 1 and synthesize endogenous cannabinoids: first evidence for a direct role of cannabinoids on hormone modulation at the human pituitary level. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001, Vol. 86, pp. 2687-96.
101. **Jarvinen, T. et al.** Cannabinoids in the treatment of glaucoma. *Pharmacol Ther.* 2002, Vol. 95, pp. 203-20.

102. **The Antique Cannabis Book.** PARKE DAVIS cannabis tincture. *The Antique Cannabis Book*. [En ligne] Janvier 2014. [Citation : 18 Avril 2016.] <http://antiquecannabisbook.com/chap4/ParkeDavis.htm>.
103. **Unimed Pharmaceuticasl, Inc.** Monographie du Marinol (dronabinol). s.l. : Solvay Pharmaceuticals, Inc., 2004.
104. **Laboratoire Intsel.** Marinol, Résumé des Caractéristiques du Produit. *intselchimos.com*. [En ligne] 21 Mai 2014. [Citation : 21 Avril 2016.] <http://intselchimos.com/wp-content/uploads/RCP-MARINOL1.pdf>.
105. **Weber, J.** When is a controlled substance a medicine? *Good Drugs Gone Bad*. [En ligne] 24 Février 2015. [Citation : 18 Avril 2016.] <http://www.gooddrugsgonebad.com/blog/>.
106. **GW Pharma, Ltd.** Monographie du Sativex (THC+CBD). s.l. : Bayer Inc, Mars 2012. 149598.
107. **Prescrire, Rédaction.** Delta-9-tétrahydrocannabinol+cannabidiol: une option raisonnable pour quelques patients. *La Revue Prescrire*. Avril 2014, Vol. 34, 366, pp. 246-50.
108. **ANSM.** Sativex, Résumé des Caractéristiques du Produit. [En ligne] 21 Mai 2014. [Citation : 21 Avril 2016.] <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0242579.htm>.
109. **Marijuana Education.** Sativex fails drug trial – Does not alleviate cancer pain. *Marijuana Education*. [En ligne] 15 Janvier 2015. [Citation : 18 Avril 2016.] <http://marijuanaeducation.org/sativex-fails-drug-trial-not-alleviate-cancer-pain/>.
110. **Ontario HIV, Pharmacy Professional Specialty Group.** Monographie du Cesamet (Nabilone). s.l. : ICN Canada Ltd, 2003.
111. **GrowShop Alchimia.** Cannabis et médicaments: CESAMET®, MARINOL®, SATIVEX®. *GrowShop Alchimia*. [En ligne] 31 Mai 2013. [Citation : 4 Mars 2016.] <https://www.alchimiaweb.com/blogfr/cannabis-medicaments-cesamet-marinol-sativex/>.
112. **International Association for Cannabinoid Medicines.** Cannabinor. *Cannabinoid medicines*. [En ligne] [Citation : 3 Mars 2016.] <http://cannabis-med.org/index.php?tpl=def&id=241&lng=fr&red=deflist>.

113. **Holdcroft, A. et al.** A multicenter dose-escalation study of the analgesic and adverse effects of an oral cannabis extract (Cannador) for postoperative pain management. *Anesthesiology*. Meeting Abstracts, Mai 2006, Vol. 104, pp. 1040-46.
114. **Pertwee, RG.** Targeting the endocannabinoid system with cannabinoid receptor agonists: pharmacological strategies and therapeutic possibilities. *Phil Trans R Soc B*. 2012, Vol. 367, pp. 3353-63.
115. **ANSM.** *Point d'information sur la suspension de l'autorisation de mise sur le marché d'Acomplia® (rimonabant)*. 2008.
116. **Le Nouveau Paradigme, Rédaction.** Première étude qui prouve l'efficacité du cannabis sur l'épilepsie. *Le Nouveau Paradigme*. [En ligne] 14 Mars 2016. [Citation : 22 Mars 2016.] <http://www.2012un-nouveau-paradigme.com/2016/03/premiere-etude-qui-prouve-l-efficacite-du-cannabis-sur-l-epilepsie.html>.
117. **GW Pharma, Rédaction.** Therapeutic areas. Epilepsy. *GW Pharma*. [En ligne] 2014. [Citation : 22 Mars 2016.] <http://www.gwpharm.com/therapeutic-areas.aspx>.
118. **Code de la Santé Publique.** Arrêté du 19 mai 2015 modifiant la liste des substances classées comme stupéfiants. *Legifrance.gouv.fr*. [En ligne] 19 Mai 2015. [Citation : 17 Mars 2016.] [https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000030637094&cat](https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000030637094&categorieLien=id)egorieLien=id. ORF n°0120 du 27 mai 2015 page 8789 texte n° 21.
119. **Ho, W-SV. et Hillard, CJ.** Modulators of endocannabinoid enzymic hydrolysis and membrane transport. [éd.] Pertwee RG. *Cannabinoids, Handbook of Experimental Pharmacology*. 2005, Vol. 168, pp. 187-207.
120. **Sharma, C. et al.** Small molecules from nature targeting G-protein coupled cannabinoid receptors: potential leads for drug discovery and development. *Evid Based Complement Alternat Med*. 17 Novembre 2015, pp. 1-26.
121. **Da Silva, S. et al.** Activation of cannabinoid receptors by the pentacyclic triterpene amyryn inhibits inflammatory and neuropathic persistent pain in mice. *Pain*. 2011, Vol. 152, 8, pp. 1872-87.
122. **Beck, F. et al.** Les niveaux d'usage des drogues en France en 2014. *OFDT Tendances*. Mars 2015, Vol. 99.
123. **Palle, C. et Rattanatrav, M.** Les centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie, situation en 2010 et évolution entre 2005 et 2010. *OFDT/DGS*. 2013, p. 89.

124. **Beck, F. et al.** Usages réguliers, usages problématiques de cannabis. *OFDT.fr*. [En ligne] 19 Juillet 2007. [Citation : 17 Mars 2016.] <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/cdeprob.pdf>.
125. **Beck, F. et al.** Les niveaux d'usage des drogues en France en 2010. *OFDT Tendances*. Juin 2011, Vol. 76.
126. **Obradovic, I.** Usage problématique du cannabis. Revue de la littérature internationale. *OFDT/Fédération Addiction*. 2013, pp. 1-70.
127. **Nations-Unies.** Convention unique sur les stupéfiants de 1961 (modifiée par le protocole de 1972). *International Narcotics Control Board*. [En ligne] [Citation : 8 Mars 2016.] http://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/1961-Convention/convention_1961_fr.pdf.
128. —. Convention des Nations-Unies contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes de 1988. *United Nations Office on Drugs and Crime*. [En ligne] [Citation : 8 Mars 2016.] http://www.unodc.org/pdf/convention_1988_fr.pdf.
129. **Obradovic, I.** Législations relatives à l'usage et à la détention de cannabis: définitions et états des lieux en Europe. *OFDT*. 2013.
130. **Code de la Santé Publique.** Article R5132-86 (modifié en Juin 2013). *Legifrance.gouv*. [En ligne] 8 Aout 2004. [Citation : 8 Mars 2016.] <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006915699&dateTexte=&categorieLien=cid>.
131. **OFDT.** État des législations sur l'usage et la détention de cannabis au sein de l'UE des 27 (au 1 août 2012). *ofdt.fr*. [En ligne] 2012. [Citation : 25 Avril 2016.] http://bdoc.ofdt.fr/doc_num.php?explnum_id=13873.
132. **Boy-Landry, Vanessa.** Cannabis de synthèse. *Paris Match*. [En ligne] 25 Août 2015. [Citation : 8 Mars 2016.] <http://www.parismatch.com/Actu/Societe/Cette-drogue-a-detruit-une-partie-de-ma-vie-Cannabis-de-synthese-817865>.
133. **OEDT.** Rapport européen sur les drogues. *Tendance et évolution*. Office des publications de l'Union Européenne, 2014.
134. **Code de la Santé Publique.** Décret n°2013-473. *Legifrance.gouv*. [En ligne] 5 Juin 2013. [Citation : 8 Mars 2016.] https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=04BD250BB092B825102F84E93D04B099.tpdila17v_3?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000027516352&dateTexte=20160419&categorieLien=id#LEGIARTI000027516352.

135. **Rigaud, N.** Cannabis: un avenir...thérapeutique? *Science et santé*. Juin 2013, 14, pp. 40-41.
136. **Becker, E.** Belfort : Drôle de condamnation. *L'Est Républicain*. [En ligne] 11 Juillet 2013. [Citation : 24 Mars 2016.] <http://www.estrepublicain.fr/justice/2013/07/11/drole-de-condamnation>.
137. **Zéphir, H.** Cannabis dans la SEP: hallucination ou réalité? *Le Courrier de la SEP*. CHRU de Lille, Février 2015, Vol. 142, pp. 18-20.
138. **Reynaud, M. et al.** Cognitive disorders and harm related cannabis use. *Le Courrier des addictions*. Mars 2001, Vol. 3, 1, pp. 19-22.
139. **Heishman, SJ. et al.** Acute and residual effects of marijuana: profiles of plasma THC levels, physiological, subjective, and performance measures. *Pharmacol Biochem Behav*. Novembre 1990, Vol. 37, 3, pp. 561-5.
140. **Hill, K. P.** Medical marijuana: more questions than answers. *J Psychiatr Pract*. Septembre 2014, Vol. 20, 5, pp. 389-91.
141. **Flachenecker, P. et al.** Spasticity in patients with multiple sclerosis-clinical characteristics, treatment and quality of life. *Acta Neurol Scand*. 2014a, Vol. 129, pp. 154-62.
142. **Ben Smail, D. et al.** Evaluation clinique de la spasticité. *Neurochirurgie*. Masson, 2003, Vol. 49, 2-3, pp. 190-98.
143. **Collin, C. et al.** Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2007, Vol. 14, pp. 290-96.
144. —. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurol Res*. 2010, Vol. 32, pp. 451-59.
145. **Novotna, A. et al.** A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex®) as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2011, Vol. 18, pp. 1122-31.
146. **Wade, D. et al.** Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2010, Vol. 16, pp. 707-14

147. **Vachova, M. et al.** A multicentre, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled study of effect of long-term Sativex® treatment on cognition and mood of patients with spasticity due to multiple sclerosis. *J Mult Scler.* 2014, Vol. 1, p. 122.
148. **Garcia-Merino, A.** Endocannabinoid system modulator use in everyday clinical practice in the UK and Spain. *Expert Rev Neurother.* 2013, Vol. 13, pp. 9-13.
149. **Flachenecker, P. et al.** Nabiximols (THC/CBD oromucosal spray, Sativex®) in clinical practice - results of a multicenter, non-interventional study (MOVE 2) in patients with multiple sclerosis spasticity. *Eur Neurol.* 2014b, Vol. 71, pp. 271-79.
150. —. Long-term effectiveness and safety of nabiximols (tetrahydrocannabinol/cannabidiol oromucosal spray) in clinical practice. *Eur Neurol.* 2014c, Vol. 72, pp. 95-102.
151. **Serpell, M. et al.** Sativex long-term use: an open-label trial in patients with spasticity due to multiple sclerosis. *J Neurol.* 2013, Vol. 260, pp. 285-95.
152. **Schoedel, K. et al.** A randomized, doubleblind, placebo-controlled, crossover study to evaluate the subjective abuse potential and cognitive effects of nabiximols oromucosal spray in subjects with a history of recreational cannabis use. *Hum Psychopharmacol.* 2011, Vol. 26, pp. 224-36.
153. **Wade, D. et al.** Long-term use of a cannabisbased medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2006, Vol. 12, pp. 639-45.
154. **Notcutt, W. et al.** A placebo-controlled, parallel-group, randomized withdrawal study of subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis who are receiving long-term Sativex® (nabiximols). *Mult Scler.* 2012, Vol. 18, pp. 219-28.
155. **Friedel, M. et al.** Drug-resistant MS spasticity treatment with Sativex® add-on and driving ability. *Acta Neurol Scand.* 2015, Vol. 131, pp. 9-16.
156. **Doukhan, D.** Sativex débarque...en Belgique. *Le quotidien du pharmacien.* [En ligne] 11 Février 2016. [Citation : 15 Mars 2016.] http://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite/article/2016/02/11/sativex-debarque-en-belgique_233386.
157. **Prigent, A.** Médicament : bras de fer autour du prix du Sativex. *Le figaro.fr Santé.* [En ligne] 16 Juin 2015. [Citation : 16 Mars 2016.]

158. **Rivière, JP.** Commercialisation bloquée de SATIVEX : les patients-experts SEP interpellent Marisol Touraine. *Vidal*. [En ligne] 10 Décembre 2015. [Citation : 16 Mars 2016.]

https://www.vidal.fr/actualites/18759/commercialisation_bloquee_de_sativex_les_patients_experts_sep_interpellent_marisol_touraine/.

159. **Patti, F. et al.** Multicenter, prospective, observational study aimed at evaluating Sativex effects (effectiveness and tolerability) in a large population of Italian multiple sclerosis patients: SA.FE. study. *ECTRIMS Online Library*. 23 Septembre 2015.

160. **Slof, J. et Gras, A.** Sativex® in multiple sclerosis spasticity: a cost-effectiveness model. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2012, Vol. 12, pp. 439-41.

161. **Slof, J., Ruiz, L. et Vila, C.** Costeffectiveness of Sativex in multiple sclerosis spasticity: new data and application to Italy. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2015, Vol. 16, pp. 1-13.

162. **Flachenecker, P.** A new multiple sclerosis spasticity treatment option: effect in everyday clinical practice and cost-effectiveness in Germany. *Expert Rev Neurother*. 2013, Vol. 13, 1, pp. 15-19.

163. **ANSM.** Commission des stupéfiants et psychotropes. Compte-rendu de la séance n° 4 du 19 septembre 2013. *ansm.sante.fr*. [En ligne] Novembre 2013. [Citation : 13 Avril 2016.]

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c0688ee61122162d6a740c679c750f05.pdf.

164. **Rode, G. et al.** Traitements médicamenteux de la spasticité. *Neurochirurgie*. Elsevier Masson SAS, Mai 2003, Vol. 49, 2-3, pp. 247-55.

165. **ANSM.** *Recommandations de bonne pratique. Les traitements médicamenteux de la spasticité*. 2009.

166. **VIDAL.** Lioresal®. *Eureka Santé*. [En ligne] 21 Janvier 2016. [Citation : 18 Mars 2016.] <http://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-oliore01-LIORESAL.html>.

167. —. Baclofène ZENTIVA. *Eureka Santé*. [En ligne] 18 Février 2016. [Citation : 18 Mars 2016.] <http://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gf260009-BACLOFENE-ZENTIVA.html>.

168. —. Dantrium®. *Eureka Santé*. [En ligne] 21 Janvier 2016. [Citation : 18 Mars 2016.] <http://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-jdantr01-DANTRIUM.html>.
169. —. Valium Roche®. *Eureka Santé*. [En ligne] 18 Février 2016. [Citation : 18 Mars 2016.] <http://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-ovaliu01-VALIUM-ROCHE.html>.
170. —. Diazépam TEVA. *Eureka Santé*. [En ligne] 21 Janvier 2016. [Citation : 18 Mars 2016.] <http://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-odiaze01-DIAZEPAM-TEVA.html>.
171. **Cutter, NC. et al.** Gabapentin effect on spasticity in multiple sclerosis: a placebo-controlled, randomized trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000, Vol. 81, pp. 164-69.
172. **VIDAL.** Neurontin®. *Eureka Santé*. [En ligne] 21 Janvier 2016. [Citation : 18 Mars 2016.] <http://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-oronti01-NEURONTIN.html>.
173. —. Gabapentine BIOGARAN. *Eureka Santé*. [En ligne] 18 Février 2016. [Citation : 18 Mars 2016.] <http://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp1928-GABAPENTINE-BIOGARAN.html>.
174. **Schmitz, C. ALLERGAN France, Jouenne, P. BEAUFOUR IPSEN Pharma et Medlock, J. SOLSTICE NEUROSCIENCES Ltd.** *Information importante de pharmacovigilance concernant les produits à base de toxine botulinique*. 2007.
175. **Rome, J. et al.** *Spasticité: prise en charge thérapeutique*. 2005. <http://www.cofemer.fr/UserFiles/File/2cSpasROMred.pdf>.
176. **Stevens, P. F.** Angiosperm Phylogeny Website. Version 13. [En ligne] 12 Juillet 2012. [Citation : 18 Avril 2016.] <http://www.mobot.org/MOBOT/research/APweb/>.
177. **ANSM.** ATU nominative - Liste des spécialités autorisées. *ansm.sante.fr*. [En ligne] 2016. [Citation : 19 Avril 2016.] <http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-nominative-Liste-des-specialites-autorisees/%28offset%29/3>.
178. **Belaiche, A. M.** Système ATC-DDD. [En ligne] 25 Février 2010. [Citation : 19 Avril 2016.] http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/8_document_atc.pdf.

179. **Scale, Library.** Échelle de spasme de Penn. *scale-library.com*. [En ligne] 2012. [Citation : 19 Avril 2016.] http://fr.scale-library.com/resultat_echelle.php?echelle=%C9chelle%20de%20spasme%20de%20Pen&cle=pen&retour=nom&scalage=adulte.

CRIQUET, Anne - Usage thérapeutique du cannabis en France : cas particulier du Sativex®.

171 feuilles, 13 illustrations, 9 tableaux, 30 cm - Thèse : Pharmacie ; Rennes 1; 2016 ; N° .

Le cannabis est connu depuis l'Antiquité pour ses propriétés thérapeutiques. Les composés de la plante, les cannabinoïdes, agissent sur notre organisme grâce à un système endogène. En plus des effets psychotropes, principalement dû au Δ^9 -tétrahydrocannabinol ou Δ^9 -THC, les cannabinoïdes possèdent des propriétés antalgiques, antispastiques, antiémétiques, (...) et stimulent l'appétit. Elles sont exploitées aujourd'hui dans différents pays grâce à l'emploi de médicaments dérivés du cannabis. Même si l'usage du Δ^9 -THC était possible en France à des fins thérapeutiques depuis quelques années, ce n'est que récemment que la législation interdisant toutes opérations portant sur cette plante a été changée. Ainsi, l'utilisation de spécialités dérivées du cannabis est possible si elle dispose d'une autorisation de mise sur le marché. C'est le cas du Sativex® depuis juillet 2013, dans le cadre de spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques. Seulement aujourd'hui, ce dernier n'est toujours pas disponible.

Cannabis is known since Antiquity for his therapeutic properties. The compounds of the plant, cannabinoids, act on our body through an endogenous system. In addition to the psychotropic effects, mainly due to Δ^9 -tetrahydrocannabinol or Δ^9 -THC, cannabinoids have analgesic, antispastic, antiemetic, (...) properties and stimulate the appetite. Today, they are exploited in different countries through the use of drugs derived from cannabis. Although the use of Δ^9 -THC was possible in France in therapy for several years, only recently have legislation banning all transactions involving this plant was changed. Thus, the use of cannabis derivatives specialties is possible if it has a marketing authorization. This is the case of the Sativex® since July 2013, in connection with moderate to severe spasticity due to multiple sclerosis. But today, it's still not available.

Rubrique de classement :	Pharmacologie/Toxicologie
Mots-clés :	Cannabis, cannabinoïdes, Sativex®, sclérose en plaques, Marinol®.
Mots-clés anglais MeSH :	Cannabis, cannabinoids, Sativex®, multiple sclerosis, Marinol®.

JURY :	Président :	Madame DAVID Michèle
	Assesseurs :	Madame SPARFEL-BERLIVET Lydie
		Madame ANINAT Caroline
		Madame JUCHAULT Cécile