



HAL
open science

Le potentiel thérapeutique des cannabinoïdes dans la prise en charge de la pathologie cancéreuse

Erada Dautaj

► To cite this version:

Erada Dautaj. Le potentiel thérapeutique des cannabinoïdes dans la prise en charge de la pathologie cancéreuse. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. <dumas-02302552>

HAL Id: dumas-02302552

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02302552v1>

Submitted on 1 Oct 2019

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

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



HAL Authorization

U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année : 2019

Thèse n°59

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par DAUTAJ Erada

Née le 2 août 1991 à Tirana

Le 27 juin 2019

Le potentiel thérapeutique des cannabinoïdes dans la prise en charge de la pathologie cancéreuse.

Sous la direction d'Arnaud COURTOIS

Membres du jury :

Mme. BAUMEVIEILLE, Marie

M. COURTOIS, Arnaud

M. NADAL, Olivier

Présidente

Membre du jury

Membre du jury

REMERCIEMENTS

À Mme. Marie Baumevielle, Maître de Conférences des Universités, d'avoir accepté de présider le jury de la soutenance de ma thèse.

À M. Arnaud Courtois, Maître de Conférences des Universités, d'avoir accepté de diriger ma thèse. Vos corrections ont toujours été très pertinentes et d'une grande aide dans la réalisation de ma thèse.

À M. Olivier Nadal, pharmacien d'officine, d'être présent lors de la soutenance de ma thèse. Avec votre compagne, vous m'avez appris le métier de pharmacien d'officine et ces années passées à travailler avec vous ont été très enrichissantes. Vos mantras « le doute m'habite » et « quand c'est gratuit, c'est toi le produit » me suivront au quotidien dans l'exercice de mon métier.

À ma belle-famille, pour tous ces beaux moments passés ensemble que ce soit pour les anniversaires, les fêtes ou les repas où nous sommes réunis.

À Alex, pour son amitié et sa présence depuis notre deuxième année d'études de pharmacie. C'est toujours un grand plaisir de découvrir les cartes postales que tu m'envoies.

À l'équipe de la Pharmacie de la Gare, de m'avoir si bien accueillie. Grâce à vous, j'ai découvert le plaisir d'exercer à la campagne.

À l'équipe de la Pharmacie du Pintey, pour leur soutien et leur bienveillance lorsqu'on travaillait ensemble. J'y ai rencontré des personnes inoubliables.

À Katharina, d'être un rayon de soleil dans ma vie. Je regrette tellement de ne plus pouvoir travailler avec toi car tout moment passé en ta compagnie devient un bon souvenir.

À ma famille, de m'avoir soutenue tout au long de ces années d'études. Maman, papa, sans votre aide et votre confiance je n'y serais jamais arrivée. J'admire votre sens du sacrifice.

À mon compagnon, Florent, de partager mon quotidien. Nos études ont rendu possible notre rencontre et je suis heureuse que nous partagions le même plaisir d'exercer notre métier de pharmacien. Ton amour rend toutes les épreuves de la vie plus faciles à traverser et me donne confiance en nos projets futurs.

INTRODUCTION	5
Partie 1 : Le cannabis thérapeutique	6
I. Historique	6
II. La plante de cannabis.....	6
a. L'extraction des principes actifs.....	7
i. Extraction sans solvant.....	7
ii. Extraction avec solvant.....	8
III. Physiologie du système endocannabinoïde	10
a. Les récepteurs aux cannabinoïdes	10
i. Les récepteurs CB1	11
ii. Les récepteurs CB2	13
b. Les endocannabinoïdes.....	14
i. L'anandamide ou le N-ArachidonylÉthanolamide (AEA)[15,20,22].....	15
ii. Le 2-ArachidonylGlycérol (2-AG)	16
c. Les phytocannabinoïdes	16
i. Le Tétrahydrocannabinol (THC) [6,15]	17
ii. Le Cannabidiol (CBD) [6,15]	19
iii. Le Cannabichromène (CBC) [6,15].....	20
iv. Le Cannabigérol (CBG) [6,15].....	20
v. Le Cannabinol (CBN) [6,15].....	21
d. Les terpénoïdes [6,15]	22
i. Le D-limonène	22
ii. β -myrcène	22
iii. α -pinène	22
iv. D-linalol [6,15]	23
v. β -carophyllène.....	23
IV. Les voies d'administration du cannabis thérapeutique	23
a. Voie pulmonaire : inhalation.....	23
i. Fumer	23
ii. Vaporiser	24
b. Voie orale.....	25
c. Voie sublinguale ou oromucosale.....	26
d. Voie cutanée	26
i. Patch.....	26
ii. Pommade, crème, lotion et gel	27
V. Les médicaments à base de cannabis thérapeutique commercialisés dans le monde.....	27
a. Bedrocan [®] , Bedrobinol [®] , Bediol [®] et Bedica [®] [35–37].....	27
b. Sativex [®] [37–42]	29
c. Marinol [®] [44–46]	30
d. Cesamet [®] [48,49]	31
e. Epidiolex [®] [50–53]	32
Partie 2 : L'utilisation du cannabis thérapeutique dans la prise en charge de la pathologie cancéreuse	33
I. Le cancer	33
II. Les douleurs cancéreuses	34
a. Définition de la douleur [55,56].....	34
b. La physiologie de la douleur [55,57]	34
c. La douleur en cancérologie [56,58]	37
d. La prise en charge de la douleur en cancérologie [58–60]	37
i. Les traitements antalgiques	37
ii. Les co-analgésiques.....	40
iii. Les cannabinoïdes, des co-antalgiques ?.....	42

iv.	Les cannabinoïdes comme traitement des douleurs associées aux traitements anticancéreux...	46
III.	Les nausées et vomissements pendant la pathologie cancéreuse	52
a.	Physiopathologie des vomissements [73].....	53
i.	Les voies afférentes [73].....	53
ii.	Le complexe d'intégration centrale [73]	54
iii.	Les voies efférentes [73]	54
b.	Les nausées et vomissements chimio-induits [73,75].....	55
i.	Les neurotransmetteurs [73,75,76].....	55
ii.	Les traitements antiémétiques [73]	57
iii.	Les protocoles antiémétiques [80]	58
c.	Le potentiel antiémétique des cannabinoïdes.....	59
IV.	Le traitement de l'anorexie et de la cachexie liées au cancer.....	60
	CONCLUSION.....	65
	Annexe n°1.....	66

INTRODUCTION

En France, près de 355 000 personnes ont un diagnostic de cancer chaque année dont 200 000 hommes et 155 000 femmes. Ces chiffres ont doublé ces trente dernières années. Cette tendance est à mettre sur le compte de l'augmentation de la population française et de son âge, de l'amélioration de la détection, mais aussi sur celui de nos comportements à risque (tabac, alcool, rayons UV), notre mode de vie (nutrition, sédentarité, obésité) et notre environnement (pollutions diverses, expositions professionnelles).

Ces chiffres ont permis une prise de conscience du gouvernement qui a mis en place trois « Plan Cancer » successifs faisant de la lutte contre le cancer une priorité de santé publique. Dans les objectifs du dernier « Plan Cancer 2014 – 2019 », on retrouve l'importance d'apporter un suivi et des soins adaptés au patient mais on va encore plus loin, en assurant une « prise en charge globale et personnalisée » des patients. En effet, on cherche actuellement à permettre aux patients de conserver une qualité de vie optimale malgré la maladie et de pouvoir penser à la vie après un cancer.

On peut retrouver des traces de l'utilisation de la plante de cannabis dans plusieurs textes anciens chinois et indiens. Ceci montre bien qu'elle était considérée comme une plante médicinale possédant diverses vertus.

Malgré la prohibition, des essais ont été menés afin d'isoler les principes actifs à l'origine de la multitude d'effets cliniques observés.

La découverte du système endocannabinoïde mène les chercheurs à s'interroger : ces récepteurs et ces ligands endogènes ne pourraient-ils pas servir de cibles thérapeutiques ?

Dans le cas du cancer, les traitements et les techniques de diagnostic ayant évolué, les patients se retrouvent en rémission (deux millions de personnes en France), mais présentent des séquelles liées à leur maladie ou à leurs traitements : par exemple, des douleurs neuropathiques dues aux lésions des nerfs provoquées par la chimiothérapie.

Les divers principes actifs contenus dans la plante de cannabis présentent-ils un potentiel thérapeutique vis-à-vis des troubles liés à la pathologie cancéreuse ?

Partie 1 : Le cannabis thérapeutique

I. Historique

L'origine exacte de la plante de cannabis reste encore inconnue mais la plus ancienne preuve faisant état de l'usage de cannabis a été retrouvée au Japon datant de plusieurs milliers d'années avant notre ère. [1]

Cette plante semble avoir été utilisée par de nombreuses cultures au travers de l'histoire car elle représentait une source de fibres servant à confectionner des vêtements, de denrées alimentaires grâce aux graines de cannabis et était utilisée comme un remède naturel grâce à ses propriétés psychoactives retrouvées dans les fleurs.[2]

Cette plante a été introduite en 1839 dans la médecine occidentale par William O'Shaughnessy suite à la publication d'un traité démontrant la grande innocuité du cannabis. Ce médecin irlandais était au service de l'armée britannique à Calcutta (Inde) et travaillait sur les applications médicinales du cannabis.

Ainsi, il détermina le taux de toxicité du cannabis sur des animaux (chiens, porcs, poissons...) avant de procéder à des administrations de teintures alcooliques de Chanvre indien (*Cannabis indica*) à ses patients atteints de diverses pathologies comme le choléra, le tétanos ou la rage.[1,3]

Par ses effets psychoactifs, le cannabis fut interdit au Royaume-Uni puis aux États-Unis au début du XX^{ème} siècle.

En 1961, la Conférence des Nations Unies adopta la Convention unique sur les drogues illicites ayant le statut de stupéfiants : l'opium, le cannabis et la cocaïne.[4]

Ce traité a pour but d'interdire la production et le commerce de stupéfiants à travers le monde tout en permettant leur exploration à des fins médicales.

II. La plante de cannabis

Le cannabis appartient à la famille des Cannabacées (ordre des Urticales) comprenant également le genre *Humulus* (le houblon). [5]

Cette famille est composée d'herbes dioïques (on retrouve des pieds mâles et des pieds femelles distincts), aromatiques et possédant un appareil sécréteur de résine.

On a longtemps distingué deux espèces : *Cannabis sativa* et *Cannabis indica* en se basant sur les différences retrouvées dans la teneur en phytocannabinoïdes.

Or, suite à des études morphologiques, anatomiques, phytochimiques et génétiques, il semblerait que toutes les espèces de cannabis correspondent à des variétés de *C. sativa* dont les différences sont dues aux conditions de culture et de sélection. [6]

L'appareil sécréteur de résine est la partie la plus importante de la plante de cannabis car c'est à ce niveau-là qu'on va retrouver les principes actifs étant à l'origine des effets thérapeutiques du cannabis : les phytocannabinoïdes et les terpénoïdes. [1]

La biosynthèse de ces composés se fait au niveau de glandes spécialisées appelées trichomes et présentes sur toutes les parties aériennes de la plante.

La figure n°1 représente une photo macroscopique des trichomes de la plante de Cannabis. On y distingue les trichomes composés d'une fine tige se terminant par un renflement qui correspond à la tête du trichome remplie de résine.



Figure n°1 : photo macroscopique des trichomes de la plante de Cannabis. [7]

a. L'extraction des principes actifs

i. *Extraction sans solvant*

La résine peut être extraite en frottant le cannabis à la main pour qu'elle colle aux paumes mais également en tamisant les feuilles de cannabis très sèches au travers d'un maillage très fin qui permettra de laisser passer les têtes des trichomes tout en bloquant le passage des tiges et des autres matières végétales.[1]

Le tamisage présente l'avantage de pouvoir obtenir des têtes de trichomes intactes et d'éviter ainsi l'oxydation et l'évaporation des substances actives.

Le water hash est une autre méthode d'extraction qui consiste à plonger le cannabis séché dans une eau très froide afin de fragiliser les tiges des trichomes et les têtes de résine. En mélangeant la mixture eau/cannabis, les tiges se séparent des têtes des trichomes facilitant le tamisage à travers des sacs maillés en nylon.

La taille du maillage varie en fonction de la variété de cannabis utilisé.

Cette technique d'extraction nécessite une attention particulière lors du mélange car cela peut briser les têtes des trichomes et conduire à la perte de certains principes actifs.

La figure n°2 correspond à une photo de l'extrait « hash » qui est obtenu par compression de la poudre de résine obtenue suite à l'extraction des trichomes par l'une des méthodes vues précédemment. Ceci a pour but d'éviter l'évaporation ou l'oxydation des principes actifs. [1,8]

Mais, la méthode d'extraction par solvant est celle qui permet de produire du cannabis médicinal ayant la meilleure concentration en principes actifs.



Figure n°2 : photo de l'extrait « hash ». [9]

On peut également extraire du « kief » (Figure n°3) qui correspond à de la poudre de résine non comprimée et récoltée par du cannabis tamisé à sec. Pour cela, on place le cannabis séché dans un tambour de soie d'une taille variant entre 120 et 150 microns, et celui-ci glisse doucement dedans. La poudre de résine passe ensuite à travers un maillage très fin et atterrit sur une feuille de métal qui permet de la récolter.[1,8,10]



Figure n°3 : photo du « kief ». [11]

ii. Extraction avec solvant

Le solvant le plus utilisé pour extraire les principes actifs est le butane (BHO : Butane Hash Oil) mais d'autres hydrocarbures comme le propane ou l'hexane peuvent être également utilisés.

L'extraction BHO (Figure n°4) nécessite une machine d'extraction en circuit fermé de type PX1. Dans ces extracteurs, on fait passer du butane de très haute qualité par une cuve où il est sous pression afin de le faire passer dans la seconde cuve où se trouvent les plantes de cannabis. Le butane va casser la structure des trichomes et va fixer les principes actifs lipophiles.

Ensuite, dans une troisième cuve, on chauffe l'extrait afin d'éliminer le solvant et l'on obtient de l'huile ou des cires de cannabis très concentrées.[8,12]

La figure n°4 représente une schématisation de l'extraction BHO. On y distingue les différentes cuves : celle contenant le butane, celle contenant les plantes de cannabis et où l'on fait passer ensuite le butane puis une dernière cuve où l'on fait chauffer le mélange obtenu afin d'éliminer le butane. On peut remarquer que les cuves sont soumises à de fortes pressions.

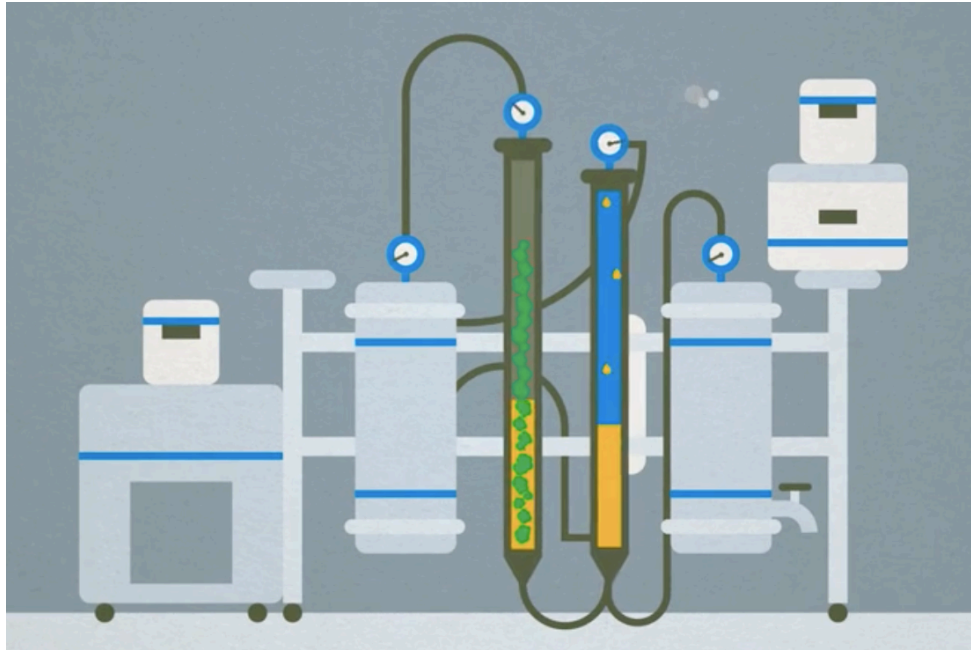


Figure n°4 : schématisation du mode d'extraction BHO. [12]

Cette technique d'extraction présente l'inconvénient de devoir utiliser des solvants inflammables rendant le procédé dangereux. Elle présente également le risque d'obtenir un extrait de cannabis qui peut présenter des traces résiduelles du solvant utilisé.

L'obtention de l'huile de Rick Simpson ou « larmes de Phoenix » est une méthode d'extraction mise en place par Rick Simpson en utilisant du naphta comme solvant et en y immergeant la plante entière. [8]

L'huile peut ensuite être administrée par voie orale ou être directement appliquée sur la peau. C'est une technique efficace pour extraire les principes actifs du cannabis mais il est difficile de purger totalement le naphta de l'extrait final.

L'extraction supercritique au dioxyde de carbone (CO_2) permet d'obtenir un extrait de cannabis dépourvu de substances toxiques contrairement aux autres procédés d'extraction avec des solvants.

Dans cette technique d'extraction, le dioxyde de carbone est pompé sous haute pression dans une cuve contenant du cannabis. On obtient ainsi du CO_2 supercritique qui devient ainsi un solvant totalement neutre, non toxique, non polluant et non inflammable.[8,13]

Lors du passage de ce fluide supercritique, les principes actifs contenus dans le cannabis vont s'y fixer. Dans une autre cuve, on sépare le CO_2 de l'extrait de cannabis hautement concentré.

Pour que l'extraction ait lieu de manière optimale, il est nécessaire d'avoir un équipement adapté. C'est pour cela que cette technique ne peut être effectuée que par des professionnels dans des laboratoires possédant un tel équipement onéreux.

III. Physiologie du système endocannabinoïde

Suite à l'identification du delta-9-TétraHydroCannabinol (delta-9-THC) comme étant le principal composé psychoactif présent dans le cannabis en 1964, des recherches ont été menées pour déterminer ses cibles dans l'organisme.

Ainsi, en 1990 fut identifié le premier récepteur aux cannabinoïdes : CB1 (Cannabinoid-Binding receptor 1) puis un deuxième récepteur CB2 (Cannabinoid-Binding receptor 2) en 1993.

La présence de ces récepteurs dans l'organisme fit penser qu'il y avait sûrement des ligands endogènes pouvant les activer. Ainsi, le premier endocannabinoïde fut découvert en 1992 : l'anandamide puis le deuxième endocannabinoïde à être découvert fut le 2-ArachidonylGlycérol (2-AG) en 1995.[14]

Le système endocannabinoïde comprend :

- Les récepteurs aux cannabinoïdes : CB1 et CB2
- Les ligands endogènes : les endocannabinoïdes
- Les enzymes nécessaires à la biosynthèse et à la dégradation des endocannabinoïdes

Il est désormais reconnu comme étant un système ubiquitaire assurant une neuro-modulation à large spectre. Le fait qu'on l'ait retrouvé même dans des organismes très primitifs suggère qu'il joue un rôle fondamental dans l'homéostasie de l'organisme.[15]

a. Les récepteurs aux cannabinoïdes

Ces deux récepteurs appartiennent à la grande famille des récepteurs couplés à une protéine G (Figure n°5). Ils sont composés de sept segments transmembranaires reliés par trois boucles extracellulaires et trois boucles intracellulaires. Ces segments transmembranaires sont organisés en un cercle qui contient en son centre un site de liaison pour le ligand.

Le ligand peut être un endocannabinoïde, un phytocannabinoïde ou un cannabinoïde synthétique.

Le récepteur présente une extrémité N-terminale extracellulaire qui peut être glycosylée et une extrémité C-terminale intracellulaire qui peut être phosphorylée.

La fixation d'un ligand agoniste sur le site d'action, va induire un effet comparable à celui du médiateur naturel, ce qui va induire un changement de conformation du récepteur lui permettant d'entrer en contact avec une protéine G.

Les protéines G sont situées sur la face interne de la membrane plasmique et sont formées de trois sous-unités (α , β , γ). Lorsque le récepteur activé va entrer en contact avec la protéine G, cela va induire la modulation de l'activité d'une enzyme ou d'un canal ionique. (Tableau n°1)

La figure n°5 représente la schématisation d'un récepteur couplé à une protéine G. On peut remarquer les différents segments passant à travers la membrane plasmique et qui sont reliés par des boucles extracellulaires et intracellulaires.

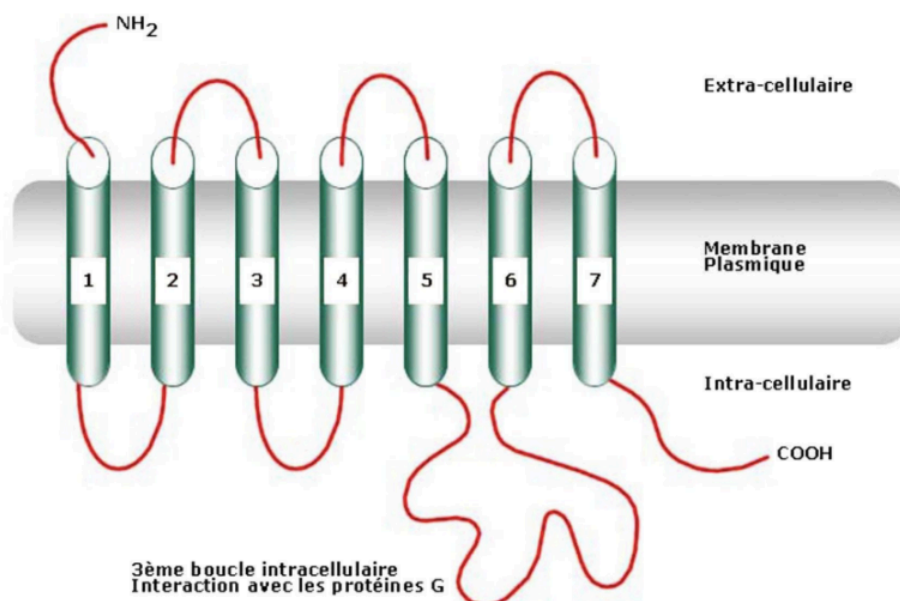


Figure n°5 : schématisation d'un récepteur couplé à la protéine G. [16]

Le tableau n°1 représente les divers mécanismes de transduction du signal qui sont mis en place suite à l'activation des récepteurs CB1 et CB2. Ceci pourrait expliquer la diversité des effets cliniques qui sont ensuite observés.

	<i>CB₁</i>	<i>CB₂</i>
Activation d'une protéine G _{i/o}	oui	oui
Inhibition de l'adénylate cyclase	oui	oui
Blocage des canaux Ca ⁺⁺ de type N, P/Q	oui	non
Activation des canaux K ⁺ (type A et GIRK1 ¹)	oui	non
Activation des MAPK ²	oui	oui

¹GIRK1 = canaux potassiques à rectification interne ;

²MAPK = protéines kinases activées par les mitogènes.

Tableau n°1 : mécanismes de transduction du signal suite à l'activation des récepteurs CB1 et CB2. [3]

i. Les récepteurs CB1

Les études d'hybridation in situ et d'immunohistochimie ont montré la présence de récepteurs CB1 au niveau de régions cérébrales dont la fonction est associée à l'action pharmacologique des cannabinoïdes.

Une forte densité de récepteurs CB1 a ainsi été retrouvée dans l'hippocampe, qui est une composante du cerveau essentielle au stockage des informations récentes. Ceci pourrait être à l'origine des troubles de la mémoire à court terme souvent associée à l'administration de cannabinoïdes.

Les récepteurs CB1 sont également retrouvés en grande quantité au niveau des ganglions de la base, ce qui reflète les effets connus des cannabinoïdes tels que l'ataxie, l'akinésie, l'existence de mouvements involontaires et la perte de contrôle de la motricité volontaire.

Une quantité modérée de récepteurs CB1 a été retrouvée au niveau de l'amygdale, du bulbe olfactif, du cortex cingulaire et dans le noyau accumbens.

Il existe également des récepteurs CB1 au niveau du thalamus, de l'hypothalamus et de l'area postrema.

Les récepteurs CB1 présents au niveau du cervelet sont à l'origine des effets sur la coordination des fonctions motrices et de l'apprentissage moteur des cannabinoïdes.

Dans le système nerveux central, le récepteur CB1 est le plus souvent retrouvé au niveau des terminaisons présynaptiques et des axones.

C'est un récepteur hautement exprimé au niveau des neurones inhibiteurs et très faiblement retrouvé au niveau des neurones excitateurs.[14]

Sa forte concentration dans le système nerveux central lui a valu l'appellation de « récepteur central » or, récemment, il a été démontré qu'on le retrouvait également dans certains tissus et organes périphériques.

Les neurones, les leucocytes, les cellules endothéliales, quelques glandes endocrines, le cœur, une partie des appareils reproducteur, urinaire et digestif comptent parmi les organes et tissus situés en dehors du système nerveux central porteurs des récepteurs CB1.[15,17,18]

L'activation du récepteur CB1 va activer la protéine $G_{i/o}$ qui va inhiber l'Adénylate Cyclase (AC), ce qui va induire une baisse de la concentration cellulaire en Adénosine Monophosphate Cyclique (AMPC) résultant en l'inhibition de la voie de la Protéine Kinase A (PKA).[3,6,19]

En l'absence de cannabinoïdes, la PKA phosphoryle le canal potassique à inactivation rapide de type A résultant en la diminution du courant potassique sortant. (Figure n°7)

Lorsqu'il y a activation du récepteur CB1 par les cannabinoïdes, la phosphorylation du canal potassique par la PKA est diminuée, ce qui augmente le courant potassique sortant.

Lorsqu'un agoniste se fixe sur le récepteur CB1 et l'active, cela peut également entraîner une activation de la voie des MAP (Mitogen-activated proteins) Kinase qui gouverne la transcription de nombreux gènes nécessaires à la réplication de l'ADN et à la mitose.

Enfin, suite à l'activation du récepteur CB1, il y aura un blocage des canaux calciques voltage-dépendants de type N et P/Q, ce qui va inhiber la libération de divers neurotransmetteurs par la terminaison présynaptique où est située le récepteur CB1.[14,18–20]

Dans la figure n°7, on peut voir une schématisation de ces voies de transduction du signal. En effet, une terminaison synaptique y est schématisée où on va retrouver un récepteur CB1 transmembranaire qui est activé. Ceci va entraîner l'activation ou l'inhibition de différentes voies cellulaires.

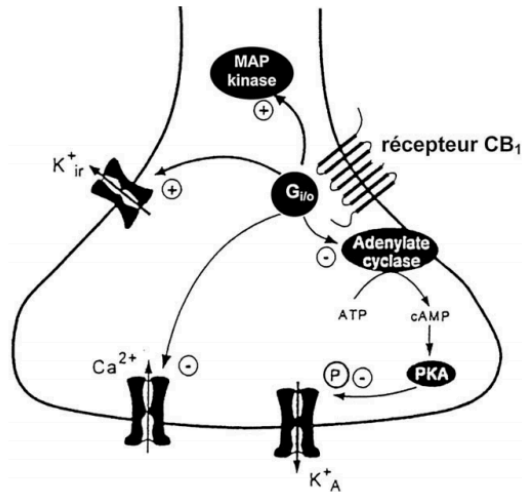


Figure n°7 : schématisation d'une terminaison synaptique et transduction du signal suite à l'activation du récepteur CB1. [3]

Par exemple, dans l'hippocampe, il a été démontré qu'une activation des récepteurs CB1 sur les terminaisons présynaptiques, entraînait l'inhibition de la libération de glutamate et de noradrénaline.

ii. Les récepteurs CB2

Les récepteurs CB2 sont largement distribués dans les tissus périphériques, en particulier les tissus immunitaires, ce qui va expliquer leur rôle dans la régulation de la libération des cytokines.

Les transcrits du gène du récepteur CB2 ont été retrouvés en majeure partie dans la rate, les amygdales, les cellules B et les cellules tueuses (« natural killer »). Dans une moindre mesure, ils ont été également retrouvés au niveau de la moelle osseuse, le thymus, le pancréas, les leucocytes polynucléaires et les cellules T4 et T8.

Contrairement au récepteur CB1, le récepteur CB2 présente plutôt une localisation postsynaptique.[18,19]

Une fois le récepteur CB2 activé par un agoniste, la transduction du signal est la même que celle passant par le récepteur CB1.

La principale différence est que le récepteur CB2 ne va pas interagir avec des canaux calciques ou potassiques voltage-dépendants.

Les récepteurs CB2 vont jouer un rôle dans la prolifération, la différenciation et la survie cellulaire.[15]

Le tableau n°2 permet d'avoir une vue d'ensemble des effets induits par l'activation des récepteurs CB1 et CB2 sur divers systèmes.

		Récepteur CB1	Récepteur CB2
Système cardiovasculaire	Inflammation Stress oxydatif Athérogenèse Vasodilatation Hypotension Dysfonctionnement endothélial et cardiaque Fibrose myocardique	Augmente	Diminue
Tractus gastro-intestinal	Motilité Inflammation Activation immunitaire	Diminue	Diminue
Foie	Stéatose Fibrogenèse Apoptose des hépatocytes Prolifération des hépatocytes	Augmente	Diminue
Œil		Vasodilatation et diminution de la pression intraoculaire	
Système immunitaire			Inhibition libération cytokines IL-2, TNF α et IFN-g des lymphocytes T périphériques activés
Muscle		Réduction de l'activité mitochondriale, de la signalisation par l'insuline et l'assimilation du glucose	
	Les endocannabinoïdes contrôlent le métabolisme énergétique dans les muscles squelettiques en diminuant l'oxydation du glucose dans les fibres musculaires		
Os			Stimule l'ostéogenèse
Système reproductif	La transmission par les endocannabinoïdes est essentielle dans la préparation de l'endomètre pour l'implantation de l'embryon		

Tableau n°2 : effets induits suite à l'activation des récepteurs CB1 et CB2 sur divers systèmes. [21]

b. Les endocannabinoïdes

Un endocannabinoïde est une molécule synthétisée par l'organisme, capable de se lier à un récepteur cannabinoïde (identifié grâce à des cannabinoïdes exogènes synthétiques), et d'activer les voies de transduction du signal auxquelles est couplé le récepteur.

La synthèse des endocannabinoïdes se fait « sur demande » après stimulation de différents récepteurs, conduisant à l'hydrolyse de précurseurs lipidiques membranaires. Ceci va activer les enzymes responsables de la biosynthèse des endocannabinoïdes car elles sont sensibles aux variations du taux de calcium intracellulaire.

Après leur synthèse, les endocannabinoïdes sont transportés au travers de la membrane plasmique afin de pouvoir interagir avec les sites de liaison présents sur la partie extracellulaire des récepteurs aux cannabinoïdes.

Une fois libérés des cellules postsynaptiques, ils vont se déplacer dans le sens inverse de la transmission synaptique et agir sur les cellules présynaptiques.

Les endocannabinoïdes jouent un rôle de messenger extracellulaire rétrograde : il s'agit d'une forme de feedback négatif.

Leur nature lipophile fait qu'ils ne peuvent avoir qu'une action locale modulant la libération de différents médiateurs (autocrine ou paracrine) près de la cellule responsable de leur synthèse. Contrairement aux hormones, ils ne peuvent pas se servir du milieu cellulaire hydrophile environnant pour pouvoir agir sur d'autres régions de l'organisme.

L'activation des récepteurs aux cannabinoïdes entraîne une diminution transitoire de la libération des médiateurs.

L'impact de cette diminution va dépendre de la nature du médiateur libéré par la cellule, ce qui va également être dépendant du tissu dans lequel sont exprimés les récepteurs aux cannabinoïdes.

Ainsi, les endocannabinoïdes libérés par une cellule vont agir sur la libération des médiateurs d'une cellule environnante (paracrine) ou de la cellule initiale ayant libéré les endocannabinoïdes (autocrine).[15,22]

Enfin, la dégradation des endocannabinoïdes est une étape importante car cela va réguler leur activité et la durée de leurs effets.

Cinq endocannabinoïdes ont été identifiés : les anandamides comprenant trois éthanol amides dérivant d'acides gras différents. On y retrouve l'anandamide (N-ArachidonylÉthanolamide), le N-docosatétranoïl éthanol amide et le N-homo-linolényl éthanol amide.

De ces trois composés, l'anandamide possède la meilleure affinité pour les récepteurs CB1 et CB2.

On retrouve également le 2-ArachidonylGlycérol (2-AG) est un ester de l'acide arachidonique et le 2-AG Éther (noladin éther ou 2-AGE) qui est une éther de l'acide arachidonique.[3,22]

i. L'anandamide ou le N-ArachidonylÉthanolamide (AEA)[15,20,22]

L'anandamide (Figure n°8) est le premier endocannabinoïde à être identifié et nommé du mot sanskrit « ananda » signifiant bonheur suprême et « amide » du fait de sa structure chimique.

Sa synthèse se fait « sur demande » à partir du phosphatidyléthanolamine qui va former le N-arachidonyl-phosphatidyléthanolamine suite à l'action de l'enzyme N-acyl-transférase. Enfin, l'action de la phospholipase D sur ce composé obtenu, va donner l'anandamide.

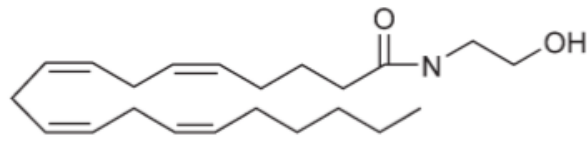
La dégradation de l'anandamide se fait par l'amide hydrolase des acides gras (FAAH : Fatty Acid Amide Hydrolase) qui va procéder à une hydrolyse formant ainsi de l'acide arachidonique et de l'éthanolamine.

Les niveaux d'anandamide dans le cerveau sont comparables à d'autres neurotransmetteurs tels que la dopamine ou la sérotonine. Les plus hauts niveaux correspondent aux zones de forte expression du récepteur CB1 : l'hippocampe, le striatum, le cervelet ou le cortex.

L'anandamide présente une affinité quatre fois supérieure pour les CB1 donc se lie préférentiellement aux récepteurs CB1 plutôt qu'aux récepteurs CB2.

Cependant, l'anandamide est un agoniste partiel des récepteurs CB1 et CB2 : sa liaison aux récepteurs ne va pas permettre d'obtenir l'effet maximal observé en comparaison à un agoniste entier.

Cet endocannabinoïde agit comme agoniste entier aux récepteurs vanilloïdes (TRPV1 : Transient Receptor Potential Vanilloid Type 1) donc, contrairement au 2-AG, ses effets ne passent pas exclusivement par des récepteurs aux cannabinoïdes. La figure n°8 représente la structure chimique de l'Anandamide. [15]



Anandamide

Figure n°8

ii. Le 2-ArachidonylGlycérol (2-AG)

La synthèse du 2-AG (Figure n°9) se fait à partir du phosphatidylinositol(4,5)-biphosphate qui sera hydrolysé en 1,2-DiacylGlycérol (DAG) par la PhosphoLipase C (PLC). Ce composé sera converti en 2-AG par la DAG lipase.

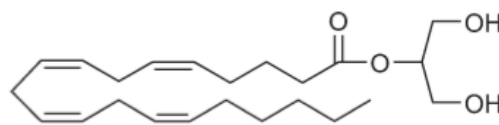
La formation du 2-AG se fait suite à une activité neuronale ou à l'activation de certains récepteurs (à l'acétylcholine par exemple).

Une fois libéré, le 2-AG va pouvoir se lier aux récepteurs CB1 et CB2. Contrairement à l'anandamide, il agit comme un agoniste entier et induira une activation complète de ces récepteurs.

Les niveaux de 2-AG sont 170 fois supérieurs à ceux de l'anandamide dans le cerveau mais ses actions sont moins puissantes. Ceci pourrait être expliqué par son effet agoniste entier sur les récepteurs CB2 qui permettent de limiter les effets psychoactifs faisant suite à l'activation des récepteurs CB1.

La dégradation du 2-AG se fait par une enzyme à activité monoacylglycérol lipase (DGL : DiacylGlycerol Lipase) qui va l'hydrolyser en acide arachidonique et en glycérol. Il existe également une voie de dégradation passant par la cyclooxygénase (COX) qui va pouvoir oxyder le 2-AG.

La figure n°9 représente la structure chimique du 2-Arachidonylglycérol. [15]



2-Arachidonyl glycerol

Figure n°9

c. Les phytocannabinoïdes

Les phytocannabinoïdes forment un groupe de composés terpénophénoliques principalement produits dans la plante de cannabis. Leur biosynthèse mène à la formation de divers acides cannabinoïdes qui sont des métabolites secondaires « inactivés » (ne présentant pas les effets psychoactifs connus du cannabis).

Pour obtenir les phytocannabinoïdes qui peuvent être utilisés en thérapeutique, il faut « activer » les acides cannabinoïdes. Ceci se fait habituellement par la chaleur qui va induire une décarboxylation nous permettant d'obtenir des composés neutres psychoactifs.[6]

La plante de cannabis produit une centaine de phytocannabinoïdes différents mais la grande majorité de ceux-ci, n'est retrouvée que sous forme de traces.

Dans la suite, seuls les phytocannabinoïdes présentant des effets biologiques reconnus seront traités.

i. Le Tétrahydrocannabinol (THC) [6,15]

Le THC (Tétrahydrocannabinol, Figure n°10) est le composant le plus intéressant du point de vue pharmacologique et toxicologique, retrouvé dans la plante de cannabis.

Il est à l'origine d'une multitude d'effets observés dans le système nerveux central et dans les tissus périphériques.

La figure 10 représente la structure chimique du Tétrahydrocannabinol. [15]

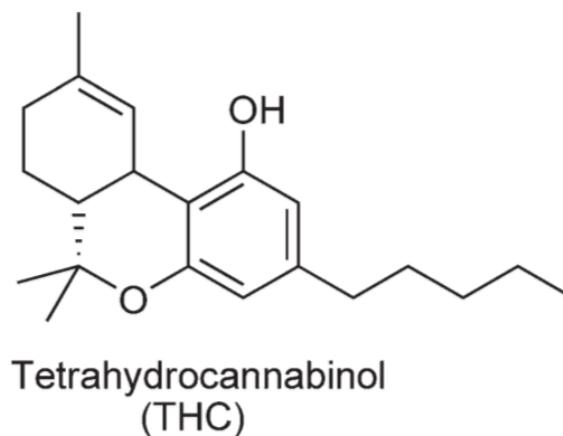


Figure n°10

D'un point de vue toxicologique, les effets centraux du THC médiés par le récepteur CB1 sont les plus importants à considérer car ils sont directement reliés aux effets psychoactifs reconnus de la plante de cannabis.

Les effets psychologiques les plus apparents du THC ont été classés en quatre groupes : affectifs, sensoriels, somatiques et cognitifs. Ces effets semblent principalement médiés par le récepteur CB1 mais on retrouve également des effets neuroprotecteurs qui seraient plutôt dus à l'activation des récepteurs CB2 présents dans le système nerveux central.

Le THC a une action d'agoniste partiel des récepteurs CB1 et CB2.

L'administration du THC à de fortes doses induit une augmentation de la fréquence cardiaque et une diminution de la température corporelle.

L'effet observé sur la fréquence cardiaque dépend de la dose administrée et de la concentration plasmatique de THC. Ceci est dû à l'activation de récepteurs aux cannabinoïdes directement présents sur le système cardiovasculaire.

Cet effet justifie la contre-indication du cannabis thérapeutique lorsque le patient présente une affection cardiovasculaire.

Un patient n'ayant jamais expérimenté la prise de THC peut ressentir des effets indésirables tels que l'anxiété et la paranoïa. Dans certaines études, le THC a précipité l'apparition d'épisode psychotiques impliquant des idées délirantes et des hallucinations.

Un lien direct de cause à effet entre la prise en charge de THC et le développement de pathologies psychotiques n'a pas été démontré face à la quantité importante d'éléments qui peuvent entrer en jeu (par exemple la génétique).

Le THC diminue la pression intraoculaire et améliore la circulation sanguine dans l'œil. Il va également induire une relaxation des cellules musculaires permettant un effet hypokinésiant et anticonvulsivant qui est exploré dans la prise en charge de la sclérose en plaques.

Les effets atropiniques du THC sont responsables d'une sécheresse buccale et d'une bronchodilatation comparable au Salbutamol.

Les effets antiinflammatoires du THC font suite à l'interaction avec le système immunitaire.

Il semblerait que l'apparition des effets indésirables soient dépendants de la dose de THC utilisée. En effet, l'utilisation d'une dose de plus en plus importante entraînera une augmentation de la probabilité d'avoir des effets indésirables.

Lorsqu'on s'intéresse à la pharmacocinétique du THC administré par voie orale, on peut remarquer qu'il n'y a qu'une très faible proportion qui arrive jusqu'aux récepteurs aux cannabinoïdes sous sa forme initiale même s'il est absorbé presque entièrement (90%-95%). Ceci est dû à l'effet de premier passage hépatique et à sa forte lipophilie.

Le THC et ses métabolites sont fixés de manière importante (97%) par les protéines de la circulation sanguine puis sont rapidement distribués à des tissus hautement vascularisés comme le système nerveux central.

L'apparition des effets se fait une à deux heures suivant l'administration du THC et les effets psychoactifs peuvent durer jusqu'à quatre à six heures après la prise du THC.

Le métabolisme se fait principalement dans le foie et consiste en une hydroxylation catalysée par les enzymes du Cytochrome P450.

D'autres tissus comme le cœur ou les poumons sont également capables de métaboliser les phytocannabinoïdes mais à un degré moindre.

On a identifié presque une centaine de métabolites issus du THC, les deux principaux étant le 11-Hydroxy-THC (11-OH-THC) et le 11-Nor-9-Carboxy-THC (11-COOH-THC).

Le premier étant le métabolite le plus psychotrope (presque deux fois plus psychoactif que le THC) et ayant un profil pharmacocinétique similaire au THC.

Le deuxième métabolite n'est pas du tout psychotrope. La majeure partie de 11-COOH-THC est converti sous forme glucuronoconjugué qui correspond à la principale forme d'excrétion du THC dans l'urine.

Lorsque le THC est inhalé, par voie fumée ou vaporisée, il évite l'effet de premier passage hépatique et sa conversion en 11-OH-THC et en d'autres métabolites se fait beaucoup plus lentement.

L'élimination se fait en deux phases : la première consiste en une distribution rapide (demi-vie initiale d'environ quatre heures) due à la nature hautement lipophile du THC, puis une phase de redistribution dans des tissus à forte teneur en lipides permettant d'obtenir une demi-vie d'environ 25 à 30 heures pour le THC et le 11-OH-THC. La demi-vie de 11-COOH-THC peut aller jusqu'à 25-75 heures.

Il n'y a qu'une faible partie qui est excrétée sous la forme initiale de THC (moins de 5%).

La majeure partie de la dose absorbée (65-80%) est excrétée sous forme de métabolite dans les fèces et une partie moindre (20-35%) est excrétée dans l'urine.

Le métabolite le plus retrouvé dans les fèces et l'urine est le 11-COOH-THC.

Le grand volume de distribution du THC et de ses métabolites induit une élimination à de faibles proportions pendant de longues périodes. Ceci rend possible la détection du THC et de ses métabolites dans les fèces et dans les urines jusqu'à cinq semaines après administration.

ii. *Le Cannabidiol (CBD) [6,15]*

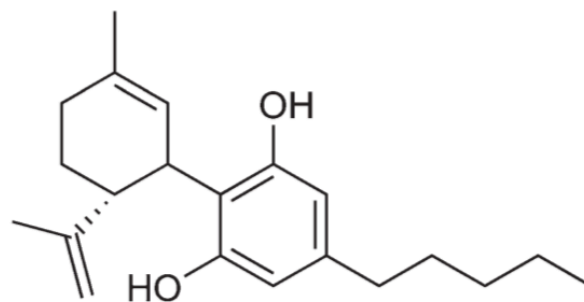
Le CBD (Cannabidiol, Figure n°11) est le phytocannabinoïde le plus retrouvé dans la fibre de cannabis et joue un rôle d'antagoniste du récepteur CB1 à de faibles concentrations et en présence de THC.

Ainsi, il va pouvoir moduler les effets indésirables rencontrés avec le THC comme l'anxiété, la tachycardie et la sédation en inhibant sa métabolisation en 11-OH-THC par le cytochrome P450 3A11.

Le CBD présente des propriétés analgésiques et un important pouvoir antioxydant qui lui permet d'être un neuroprotecteur plus efficace que l'acide ascorbique ou le tocophérol.[23] Contrairement au THC, il ne présente pas d'activité psychoactive.

Le CBD étant un inhibiteur du cytochrome P450, son utilisation en présence d'autres médicaments implique une attention particulière quant aux possibles interactions médicamenteuses qui pourraient avoir lieu avec les principes actifs subissant une métabolisation hépatique.

La figure n°11 représente la structure chimique du Cannabidiol. [15]



Cannabidiol
(CBD)

Figure n°11

iii. *Le Cannabichromene (CBC) [6,15]*

Le CBC (Cannabichromene, Figure n°12) est synthétisé de manière importante assez tôt dans le cycle de la plante.

Il présente des propriétés anti-inflammatoires et sédatives. Le CBC joue également un rôle antibiotique et antifongique.

C'est le seul cannabinoïde à présenter une fluorescence sous la lumière UV.[6,23]

C'est un phytocannabinoïde qui ne présente des effets analgésiques significatifs qu'une fois administré en association avec le THC.

La figure n°12 représente la structure chimique du Cannabichromene. [15]

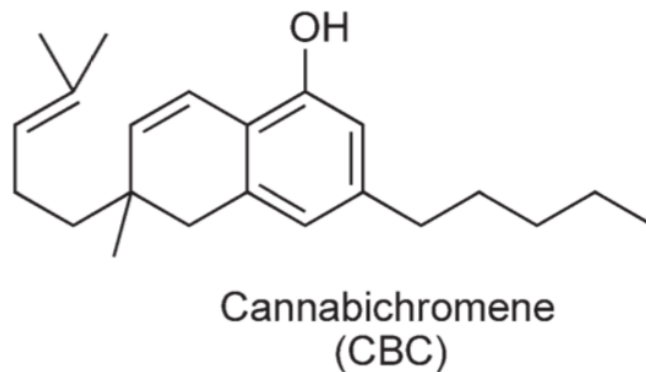


Figure n°12

iv. *Le Cannabigérol (CBG) [6,15]*

Le CBG (Cannabigérol, Figure n°13) sert de précurseur à la synthèse de THC et de CBD. Le CBG est un agoniste partiel des récepteurs CB1 et CB2. Comme le CBD, il présente des propriétés analgésiques et anti-inflammatoires sans présenter d'effets psychoactifs.

Il présente des propriétés antifongiques, antidépressives et anti-hypertensives. Il inhibe également la prolifération des kératinocytes, ce qui peut présenter un intérêt dans le psoriasis.

De tous les phytocannabinoïdes testés, le CBG est celui ayant le plus fort potentiel d'inhiber l'agrégation plaquettaire.

La Figure n°13 représente la structure chimique du Cannabigérol. [15]

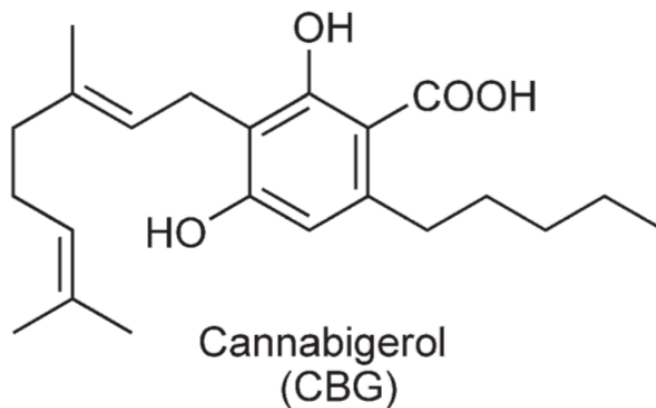


Figure n°13

v. *Le Cannabinol (CBN) [6,15]*

Le CBN (Cannabinol, Figure n°14) n'est pas produit par le métabolisme de la plante de cannabis mais il est issu de l'oxydation du THC pendant le séchage, le stockage et la consommation (en chauffant) les produits contenant du cannabis.

Il présente une affinité pour les récepteurs CB1 et CB2 moins importante que le THC. Ceci explique qu'il soit faiblement psychotrope.

Le CBN présente des propriétés anti-convulsivantes et sédatives qui sont potentialisées lorsqu'il est associé au THC.

Il peut diminuer la fréquence cardiaque sans affecter le flux sanguin coronaire, diminuer la motilité intestinale et inhiber l'agrégation plaquettaire.

Comme le CBG, il inhibe la prolifération des kératinocytes sans passer par les récepteurs aux cannabinoïdes.

La Figure n°14 représente la structure chimique du Cannabinol. [15]

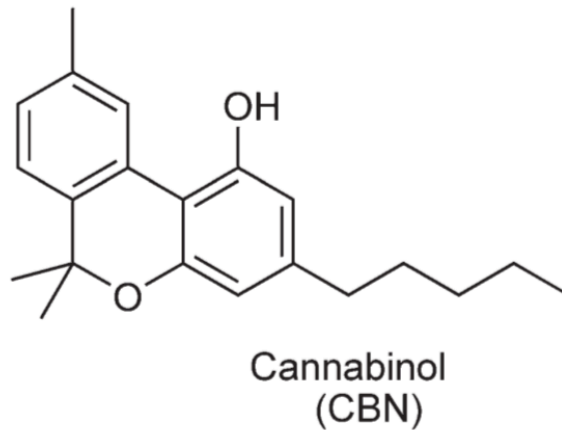


Figure n°14

On a longtemps essayé de classer les diverses espèces de Cannabis en fonction de leur composition en phytocannabinoïdes mais, aujourd'hui, on distingue trois principaux chémotypes en se basant sur le ratio des deux phytocannabinoïdes majeurs (THC et CBD) retrouvés dans l'inflorescence séchée :

- THC > 0,3% et CBD < 0,5% : THC majoritaire
- THC ≥ 0,3% et CBD > 0,5% : intermédiaire
- THC < 0,3% et CBD > 0,5% : CBD majoritaire

Deux autres chémotypes ont également été décrits : l'un avec CBG majoritaire et l'autre ne contenant pas de cannabinoïdes.[14]

Face à la complexité chimique du cannabis, il est nécessaire d'utiliser des méthodes de séparation sophistiquées comme la chromatographie en phase gazeuse (CPG) ou la chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) souvent couplées à la spectrométrie de masse afin de déterminer les profils phytochimiques des constituants du cannabis.[6]

On peut également se servir de la chromatographie sur couche mince (CCM) pour détecter les principaux phytocannabinoïdes d'une plante de cannabis et permettre la distinction entre les chémotypes majeurs.

d. Les terpénoïdes [6,15]

Les terpénoïdes sont les composants aromatiques de toutes les huiles essentielles et sont responsables de l'odeur de la plante de cannabis.

Le cannabis produit plus de deux cents terpénoïdes différents mais peu d'études ont été menées quant à leur pharmacologie alors qu'ils représentent 10% du contenu des trichomes.[23]

La plante de cannabis produit majoritairement des monoterpènes (limonène, myrcène, pinène) mais leur caractère très volatile est responsable d'une diminution de leur teneur pendant le séchage et le stockage de la plante.

C'est pour cela qu'on retrouvera une forte teneur en sesquiterpènes (principalement le carophyllène) dans les extraits de cannabis.

L'huile essentielle d'une plante de cannabis augmente de 0,29% dans la plante fraîche à 0,8% après une semaine de séchage suite à la perte d'eau.

Comme pour les phytocannabinoïdes, la synthèse de terpénoïdes augmente avec l'exposition solaire et diminue lorsqu'il y a fertilisation du sol.

À l'inverse, la composition en terpénoïdes d'une plante de cannabis semble être déterminée par la génétique et non l'environnement.

Les terpénoïdes présents à une concentration supérieure à 0,05% vont présenter un intérêt pharmacologique.

Ce sont des composés lipophiles qui vont interagir avec les membranes cellulaires mais également avec les récepteurs couplés aux protéines G et les canaux ioniques.

Ainsi, ils pourront exercer leurs effets pharmacologiques tout en régulant l'activité des différents phytocannabinoïdes.

i. *Le D-limonène*

Le D-limonène est l'un des terpénoïdes le plus retrouvé dans la nature et, lorsqu'il est retrouvé en forte teneur dans une variété de cannabis, on va retrouver une odeur d'agrumes.

Il va augmenter le taux de sérotonine présent dans le cortex préfrontal et le taux de dopamine dans l'hippocampe provoquant ainsi un puissant effet anxiolytique.[23]

Ce terpénoïde présente une importante biodisponibilité et est rapidement métabolisé.

ii. *β -myrcène*

Le β -myrcène est un monoterpène qui présente des propriétés antiinflammatoires via la prostaglandine E-2 (PGE-2).

C'est un puissant sédatif et, combiné avec le THC, est responsable du phénomène « couch-lock » (« scotché sur le canapé »). Par cette propriété, il est utilisé pour soigner les troubles du sommeil en Allemagne.

iii. *α -pinène*

L' α -pinène est un monoterpène bi-cyclique et le plus grandement distribué dans la nature (par exemple, retrouvé dans de nombreux conifères).

Il a un rôle antiinflammatoire via la prostaglandine E-1 (PGE-1) et il est également bronchodilatateur à de faibles doses.

Son action comme inhibiteur de l'acétylcholinestérase est bénéfique pour la mémoire à court terme et pourrait pallier aux troubles induits par une intoxication au THC.

iv. D-linalol [6,15]

Le D-linalol est un monoterpène retrouvé également dans la lavande et dont les propriétés anxiolytiques sont reconnues.

Son effet anesthésiant local est semblable à celui de la procaine et du menthol.

Ce terpénoïde est un modulateur de la neurotransmission GABAergique et glutamatergique, ce qui est à l'origine de ses propriétés sédatives, anxiolytiques et anti-convulsivantes.

v. β -carophyllène

Le β -carophyllène est le plus commun des sesquiterpènes retrouvé dans le cannabis. Il s'agit du terpénoïde dont la teneur est la plus importante dans les extraits décarboxylés car il est résistant aux températures d'extraction.

Il présente des propriétés antiinflammatoires via la prostaglandine E-1 (PGE-1) et joue un rôle de cytoprotecteur gastrique.

Il s'agit d'un agoniste sélectif des récepteurs CB2, ce qui expliquerait l'absence de propriétés psychoactives.

IV. Les voies d'administration du cannabis thérapeutique

Les voies d'administration du cannabis thérapeutique ont pour but de délivrer les doses les plus précises pour une durée définie tout en engendrant le moins d'effets indésirables possible.

Cela peut s'avérer assez complexe à mettre en place car chaque voie d'administration présente ses avantages et ses inconvénients.[1]

a. Voie pulmonaire : inhalation

i. Fumer

Fumer du cannabis consiste à chauffer la plante jusqu'à sa température de combustion et à inhaler les gaz et les particules solides et liquides qui sont créés par la combustion.

Cette voie d'administration est possible par des joints (les cigarettes de cannabis, Figure n°15), des pipes (shabong ou mégabong) et des pipes à eau (les narguilés et la shisha).

En fumant le cannabis, on retrouve des concentrations élevées en THC (maximale dans les 30 minutes) et l'apparition des effets est très rapide. L'inconvénient est que les effets durent moins longtemps : pendant 2-4 heures.

C'est la voie d'administration la plus fréquente utilisée dans la consommation du cannabis récréatif mais les effets sont variables d'une personne à l'autre car la concentration en THC est inconnue dans la plante de cannabis utilisée initialement et la combustion va entraîner une perte de 40% du taux initial en THC.

Il s'agit d'une voie peu recommandée dans l'utilisation du cannabis thérapeutique car la fumée contient des substances nocives donc certaines sont liées à des maladies pulmonaires et à des cancers.[1,25–28]

La Figure n°15 représente une cigarette de cannabis où l'on distingue des plantes de cannabis placées dans une feuille de cigarette.



Figure n°15 : photo d'une cigarette de cannabis. [29]

ii. Vaporiser

La vaporisation (Figure n°16) consiste à chauffer la plante de cannabis à une température inférieure à sa combustion mais suffisante pour libérer les principes actifs. Cette voie est préférée à la voie inhalatoire car on ne produit pas de toxines, la rendant ainsi accessible aux personnes présentant des affections respiratoires.

La quantité des principes actifs libérés par vaporisation sera dépendante de la température utilisée, de la durée de vaporisation et du volume du vallon dans lequel se fera la vaporisation.

C'est une voie qui présente les mêmes avantages que la précédente : soulagement immédiat car les principes actifs évitent la métabolisation hépatique. La durée des effets est également similaire. [1,25–28]

La Figure n°16 représente un vaporisateur « Volcano® » leader du marché actuellement car il permet de régler la température très précisément et ainsi obtenir un maximum de principes actifs. Il s'agit d'un modèle à utiliser à domicile mais il existe également des vaporisateurs plus compacts qu'on peut emporter sur soi.



Figure n°16 : photo du vaporisateur « Volcano® ». [30]

b. Voie orale



Figure n°17 : photo de gélules contenant de l'huile de cannabis.[31]

La voie orale consiste à utiliser l'huile de cannabis où sont concentrés les principes actifs sous forme de capsules (Figure n°17) où à l'incorporer directement dans l'alimentation : beurre à base de cannabis, huile de cuisson à base de cannabis, gâteaux à base de cannabis (Figure n°18).

C'est une voie qui soumet les principes actifs au métabolisme hépatique. Concernant le THC, cela va conduire à la formation de son métabolite 11-OH-THC qui sera plus psychoactif mais qui mettra plus de temps à traverser la barrière hémato-encéphalique. Ceci retarde l'apparition des effets thérapeutiques de quelques minutes à une heure, ce qui peut pousser les patients à une sur-médication.

Le métabolisme hépatique présente une variabilité interindividuelle qui peut entraîner des différences dans les effets ressentis par les patients.

Le principal avantage de cette voie est qu'elle assure une longue durée d'action des principes actifs (pouvant aller jusqu'à sept heures) permettant de réduire le nombre de prises journalières pour les patients. [1,25–28]



Figure n°18 : photo de noix à base de cannabis et de biscuits à l'amande à base de cannabis. [32]

c. Voie sublinguale ou oromucosale

La voie sublinguale (sous la langue, Figure n°19) ou la voie oromucosale (dans la cavité buccale) consiste à pulvériser une huile ou une teinture contenant des extraits de cannabis associés à l'alcool (par exemple l'éthanol), des solutions de glycérine ou des huiles (par exemple l'huile de coco).

Les principes actifs vont pouvoir ainsi agir localement sur la muqueuse et par la voie générale car le produit sera avalé.

C'est une voie très intéressante pour l'utilisation de faibles doses de principes actifs car la titration est facile.

L'apparition des effets se fait plus rapidement que par la voie orale (environ 90 minutes) alors que la durée d'action sera similaire. [1,25–28]



Figure n°19 : photo d'un dispositif de gouttes buvables à base de cannabis. [33]

d. Voie cutanée

i. Patch

Le patch à base de cannabis (Figure n°20) permet une libération transdermique et autonome des principes actifs.

Lorsque le dispositif est appliqué sur une peau propre, sèche et saine, il va libérer les principes actifs à travers la peau à un débit contrôlé directement dans la circulation sanguine.

Le plus souvent, les patchs sont dosés à dix milligrammes et peuvent être coupés en deux.

C'est une voie qui ne peut être utilisée chez les personnes qui peuvent développer des réactions allergiques au dispositif et présentant des affections cutanées.



Figure n°20 : photo de l'étui contenant des patchs à base de cannabis. [34]

ii. *Pommade, crème, lotion et gel*

L'application locale est très intéressante pour soulager l'arthrose ou les douleurs musculaires car on peut cibler la zone à traiter et les principes actifs vont traverser la peau et directement agir dessus.

C'est une voie qui ne présente pas d'effets psychoactifs. L'apparition des effets se fait rapidement.

Comme pour l'utilisation des patchs, on ne pourra pas appliquer des produits si les personnes présentent une allergie à l'un des constituants ou des affections cutanées.

V. [Les médicaments à base de cannabis thérapeutique commercialisés dans le monde](#)

a. [Bedrocan®](#), [Bedrobinol®](#), [Bediol®](#) et [Bedica®](#) [35–37]

En 2003, la société néerlandaise Bedrocan fût autorisée à cultiver du cannabis thérapeutique par le Ministère de la Santé, du Bien-Être et des Sports aux Pays-Bas.

Cette société met divers produits à disposition des patients :

- Mis en place en 2003, le [Bedrocan®](#) : fleurs de cannabis femelles de la variété *C. sativa* L. 'Afina', contenant du THC titré à environ 22% et du CBD titré à moins de 1%
- Mis en place en 2005, le [Bedrobinol®](#) : fleurs de cannabis femelles de la variété *C. sativa* L. 'Ludina', contenant du THC titré à environ 13,5% et du CBD titré à moins de 1%
- Mis en place en 2007, le [Bediol®](#) : granulés issus de la variété *C. sativa* L. 'Elida', contenant du THC titré environ à 6,3% et du CBD titré environ à 8%
- Mis en place en 2011, le [Bedica®](#) : granulés issus de la variété *C. indica* L. 'Talea', contenant du THC titré environ à 14% et du CBD titré à moins de 1%
- Mis en place en 2014, le [Bedrolite®](#) : granulés issus de la variété *C. sativa* L. 'Rensina', contenant du THC titré à moins de 1% et du CBD titré environ à 9%

Les plantes de cannabis utilisées pour obtenir ces produits sont cultivées et transformées dans des conditions standardisées afin d'obtenir un produit stable et reproductible.

La société Bedrocan a mis en place un système d'assurance qualité dont l'efficacité a été reconnue en 2015 car elle a obtenu la certification ISO 9001.

Ces produits à base de cannabis thérapeutique peuvent être prescrits dans diverses affections comme la présence de spasticité douloureuse (par exemple dans la sclérose en plaques), des nausées et vomissements, des douleurs chroniques ou le syndrome Gilles de la Tourette.

Le Ministère de la Santé a bien insisté sur le rôle du cannabis thérapeutique : son rôle est de soulager les symptômes de ces affections et non de les guérir. C'est pour cela que l'avis d'un professionnel de santé est nécessaire pour décider si un patient peut bénéficier du cannabis thérapeutique.

La voie orale (sous forme de thé ou d'huile) et la voie inhalée (par vaporisation) sont recommandées. Le patient doit procéder à une titration dans le but de déterminer sa dose quotidienne optimale : permettant de soulager ses symptômes sans entraîner d'effets indésirables.

C'est pour cela que la dose de départ sera basse et augmentée progressivement.

La principale contre-indication de l'utilisation du cannabis thérapeutique est la présence de troubles psychotiques.

Lors de l'administration, pour la première fois, de cannabis thérapeutique, il faut être attentif si le patient est inexpérimenté.

Pour les patients présentant une affection cardiaque (arythmie, angor), il est conseillé de ne pas utiliser des doses élevées de cannabis pour éviter l'apparition d'effets cardiovasculaires indésirables (par exemple la tachycardie).

L'utilisation concomitante du cannabis thérapeutique avec d'autres substances psychotropes va induire une potentialisation de l'effet sédatif du cannabis. Ainsi, il est déconseillé d'associer le cannabis thérapeutique à la prise d'alcool, de benzodiazépines et d'opiacés.

Lors de la métabolisation des cannabinoïdes, l'effet de premier passage hépatique est très important. Ceci peut entraîner des interactions médicamenteuses avec des principes actifs métabolisés par les cytochromes P450 (en particulier le 2C9 et le 3A4).

La prise du cannabis thérapeutique n'est pas conseillée en cas de grossesse, d'allaitement et de conduite de véhicules.

La survenue d'effets indésirables psychologiques va dépendre de la quantité de cannabis utilisée, de la voie d'administration et de l'expérience antérieure du patient avec le cannabis.

La prise de cannabis thérapeutique peut être suivie d'un sentiment « d'être high » : il s'agit d'une sensation d'euphorie qui se transforme doucement en une sensation agréable de calme et de tranquillité. Pendant cette phase, le patient peut présenter une sédation, une altération du champ visuel, de l'anxiété et être confus.

Le patient peut également ressentir des effets indésirables physiques :

- Tachycardie
- Hypotension orthostatique
- Céphalée
- Vertiges

Ces effets sont temporaires et vont disparaître quelques heures après la prise du cannabis.

Ces produits peuvent être également exportés vers l'Allemagne (délivré en pharmacie depuis 2009), l'Italie (délivré à l'hôpital et en pharmacie depuis 2013) et la République Tchèque (délivré en pharmacie depuis 2013).

b. Sativex® [37–42]

Le Sativex® (Figure n°21) est l'un des médicaments à base de cannabis les plus commercialisés dans le monde. Il est indiqué dans le traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaque 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 le traitement initial. Il se présente sous forme de solution pour pulvérisation buccale. Chaque pulvérisation de 100 microlitres contient 2,7 mg de THC et 2,5 mg de CBD.



Figure n°21 : photo du spray buccal Sativex® . [43]

Le Sativex® est commercialisé au Canada depuis 2005 et son indication est plutôt pour le traitement analgésique d'appoint chez les adultes atteints de cancer avancé qui présentent une douleur modérée ou grave pendant un puissant traitement opioïde administré à la plus forte dose tolérée contre une douleur de fond persistante.

Il est également indiqué pour le soulagement des douleurs neuropathiques entraînés par la sclérose en plaques chez l'adulte.

C'est un médicament contre-indiqué chez les patients :

- Présentant une hypersensibilité aux cannabinoïdes ou à l'un des excipients
- Présentant des antécédents connus ou suspectés ou des antécédents familiaux de schizophrénie ou de tout autre trouble psychotique, des antécédents de trouble sévère de la personnalité ou toute maladie psychiatrique significative autre qu'une dépression associée à leur maladie sous-jacente
- Qui allaitent (du fait des taux considérables de cannabinoïdes probables dans le lait maternel et les effets indésirables potentiels sur le développement des nourrissons).

De par sa composition, les précautions d'emploi, les interactions médicamenteuses et les effets indésirables sont semblables à ceux obtenus lors de l'utilisation de fleurs de cannabis.

Le Sativex[®] est commercialisé dans dix-sept pays européens dont : l'Allemagne (délivré en pharmacie depuis 2009), la Belgique (délivré en pharmacie depuis 2014), le Danemark (délivré en pharmacie depuis 2011), l'Espagne (depuis 2011), la Grande-Bretagne (depuis 2011), l'Italie (délivré à l'hôpital et en pharmacie depuis 2013), le Portugal (depuis 2014), la République Tchèque (délivré en pharmacie depuis 2013), la Suède (délivré en pharmacie depuis 2011) et la Suisse (délivré en pharmacie depuis 2011).

c. Marinol[®] [44–46]

Le Marinol[®] (Figure n°22) contient un analogue synthétique du THC qui est le Dronabinol.

Ce médicament est à base d'huile de sésame encapsulée dosée à 2,5 mg, 5 mg et 10 mg. Il est indiqué pour traiter la perte d'appétit (anorexie) chez les patients atteints de SIDA (Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquisée) et pour traiter les nausées et les vomissements provoqués par les traitements anticancéreux (chimiothérapie) chez les patients qui ne sont pas soulagés par les traitements antiémétiques conventionnels.

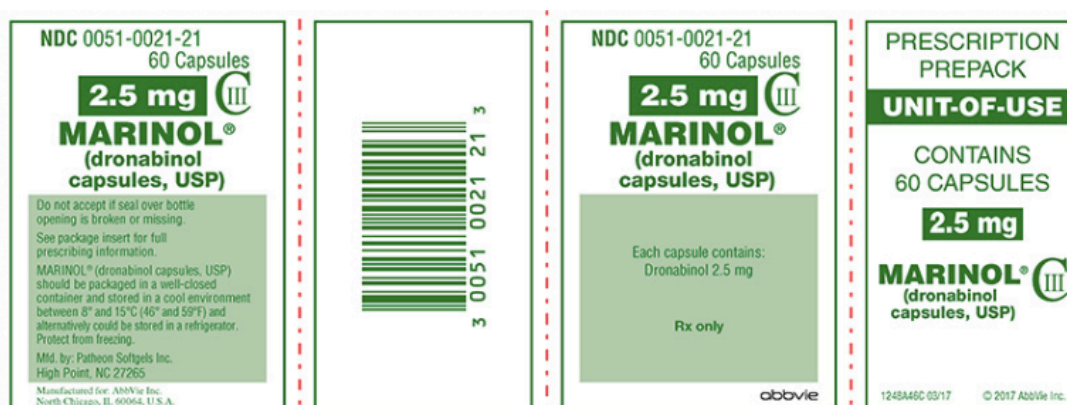


Figure n°22 : photo de l'emballage du Marinol[®]. [47]

En France, les capsules molles de Marinol[®] peuvent être dispensés en milieu hospitalier suite à l'octroi d'une ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative) en se basant sur les critères suivants :

- Douleurs neuropathiques d'origine centrale
- Après échec des traitements habituels :
 - Antidépresseurs tricycliques : Laroxyl[®] (Amitryptiline), Ludiomil[®] (Maprotiline), Anafranil[®] (Clomipramine), Tofranil[®] (Imipramine)
 - Antiépileptiques : Neurontin[®] (Gabapentine), Lyrica[®] (Prégabaline)
 - Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline : Cymbalta[®] (Duloxétine)
 - Analgésique opioïde modéré : Tramadol
 - Opioïdes forts

Dans les recommandations, le patient doit procéder à une titration : commencer par deux prises de Marinol® 2,5 mg une heure avant le déjeuner et le dîner. La dose maximale étant deux prises quotidiennes de Marinol® 10 mg.

La prise de Marinol® est contre-indiquée si le patient présente une hypersensibilité au Dronabinol ou à l'huile de sésame.

Il peut être à l'origine des effets indésirables suivants :

- Etourdissements
- Somnolence
- Euphorie
- Asthénie
- Anxiété
- Hallucinations et paranoïa
- Douleurs abdominales

La prise concomitante de Nabilone® avec d'autres déprimeurs du système nerveux central (par exemple les relaxants musculaires, les opiacés, les antiépileptiques, l'alcool) est déconseillée car il y aura potentialisation des effets.

Le Nabilone® est commercialisé en Allemagne (délivré en pharmacie depuis 2009) et en Suisse (délivré en pharmacie depuis 2011).

d. Cesamet® [48,49]

Le Cesamet® (Figure n°23) contient de la Nabilone, un analogue synthétique du THC présenté sous forme de gélules contenant une poudre blanche cristalline dosées à 1 mg. C'est un médicament indiqué dans la prise en charge des nausées et vomissements chimio-induits suite à l'échec des thérapies conventionnelles.

La posologie initiale est la prise quotidienne orale de 1 mg ou 2 mg une à trois heures avant la séance de chimiothérapie. Ensuite, pendant toute la durée du cycle de chimiothérapie, le Cesamet® peut être administré deux à trois fois par jour.

La dose maximale journalière recommandée est de 6 mg à répartir en trois fois.

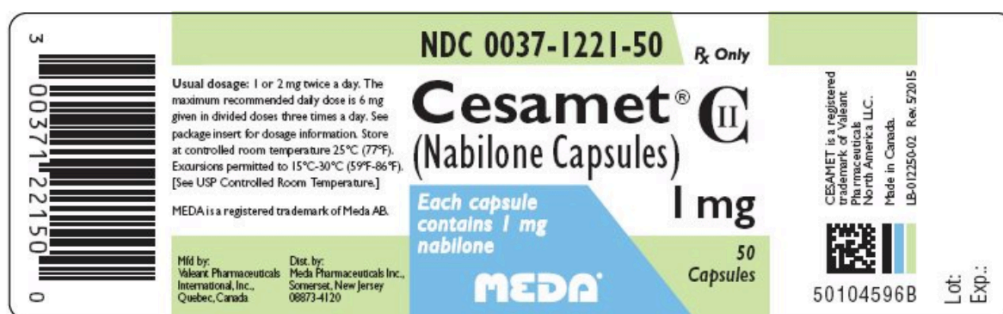


Figure n°23 : photo de l'emballage du Cesamet®. [49]

L'utilisation du Cesamet® entraîne des effets similaires au Marinol®, ce qui explique la similarité des effets indésirables rencontrés.

Ce médicament est disponible au Canada, en Australie et au Royaume-Uni.

e. Epidiolex® [50–53]

L'Epidiolex® (Figure n°24) est le premier médicament à base de cannabis approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) aux États-Unis. Il se présente sous forme de solution buvable dosée à 100 mg/mL de Cannabidiol (CBD), qui est un cannabinoïde dépourvu de propriétés psychoactives.



Figure n°24 : photo de l' Epidiolex® . [54]

Il est indiqué dans la prise en charge de deux formes rares d'épilepsie (représentant 20% de l'ensemble des épilepsies) : le syndrome de Lennox-Gastaut et le syndrome de Dravet. L'administration chez l'enfant de plus de deux ans dans la prise en charge des crises convulsives liées au syndrome de Lennox-Gastaut est possible.

Les mécanismes précis par lesquels l'Epidiolex® assure ses propriétés anti-convulsivantes sont encore inconnus. Il semblerait que le Cannabidiol assure ces effets de manière indépendante des récepteurs aux cannabinoïdes.

Ce médicament est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au Cannabidiol ou à l'un des constituants.

Les effets indésirables pouvant être rencontrés sont :

- Somnolence et asthénie
- Dépression et pensées suicidaires
- Perte d'appétit et troubles digestifs
- Éruptions cutanées
- Élévation des enzymes hépatiques

L'instauration et l'arrêt du traitement par Epidiolex® doit se faire progressivement. Ceci est commun à la classe des antiépileptiques.

Des interactions médicamenteuses peuvent survenir lorsqu'il y a administration concomitante avec des principes actifs inhibiteurs ou activateurs des cytochromes P450.

En décembre 2017, la société GW Pharmaceuticals a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) auprès de l'Agence Européenne des Médicaments (AEM) pour l'Epidiolex® en tant que traitement d'appoint pour les crises épileptiques associées au syndrome de Lennox-Gastaut et au syndrome de Dravet, deux formes d'épilepsie infantile hautement résistantes aux traitements.

Partie 2 : L'utilisation du cannabis thérapeutique dans la prise en charge de la pathologie cancéreuse

I. Le cancer

La croissance d'un organisme pendant la vie embryonnaire puis jusqu'à l'âge adulte est régie par des messagers chimiques. Ceux-ci assurent ensuite la constance rigoureuse du nombre de cellules et de la forme des organes dans l'organisme adulte.

La prolifération cellulaire est contrôlée par des facteurs de croissance qui incitent les cellules à se diviser, et les inhibiteurs, qui l'en empêchent.

Ainsi, une homéostasie est constamment maintenue dans l'organisme par ces systèmes de régulation de la prolifération cellulaire.

La transformation d'une cellule normale en une cellule cancéreuse est due à l'accumulation d'une série de défauts survenus à l'intérieur de son génome.

Certaines de ces lésions entraînent une stimulation du cycle cellulaire et de la prolifération alors que d'autres font suite à un dysfonctionnement des systèmes d'inhibition des déviations cellulaires.

La division d'une cellule cancéreuse ne répond plus aux facteurs contrôlant le cycle cellulaire et peut se faire dans des régions du tissu où elle ne devrait pas avoir lieu. Ainsi, les cellules cancéreuses deviennent capables d'envahir le tissu voisin et de migrer à distance dans d'autres tissus, de stimuler la formation de petits vaisseaux (l'angiogenèse) pour être vascularisées et d'échapper aux mécanismes de défense qui entraînent leur destruction (apoptose).

La chirurgie est l'un des premiers traitements mis en place dans la prise en charge du cancer et correspond à l'exérèse de la masse tumorale dans le but d'éviter la propagation aux tissus voisins.

La radiothérapie est également un traitement qui peut être mis en place car elle permet d'éliminer des cellules (tumorales ou saines) grâce à des rayonnements ionisants.

Actuellement, la radiothérapie devient de plus en plus précise et sélective permettant ainsi de réduire le volume du tissu irradié tout en augmentant la dose d'irradiation à laquelle la tumeur est exposée.

Enfin, la chimiothérapie permet de cibler des tissus à prolifération rapide car les agents cytotoxiques utilisés vont cibler les différentes phases du cycle cellulaire.

Ceci est à l'origine de plusieurs effets indésirables car des tissus sains peuvent également être atteints, comme la moelle osseuse par exemple.

Ces différents traitements peuvent être associés dans le but d'éliminer au maximum les cellules tumorales afin d'éviter un risque de rechute par la suite.

Face aux difficultés de cibler spécifiquement les cellules tumorales, le patient est exposé à des troubles qui nécessitent une prise en charge afin que le traitement anticancéreux puisse être maintenu.

Les traitements à base de cannabis permettent de prendre en charge les souffrances les plus importantes que peuvent rencontrer les patients traités par des protocoles anticancéreux et ainsi améliorer leur qualité de vie.

II. Les douleurs cancéreuses

a. Définition de la douleur [55,56]

Depuis 1976, l'Association internationale pour l'étude de la douleur (IASP) définit la douleur comme « une expérience sensorielle ou émotionnelle désagréable associée à un dommage tissulaire potentiel ou décrite en ces termes ».

Cette définition tient compte des différentes composantes de la douleur :

- La composante sensori-discriminative constituée par l'ensemble des mécanismes neurophysiologiques aboutissant à une définition de la douleur en termes de qualité (torsion, étai, brûlure, décharge électrique), d'intensité, de durée, d'évolution (fond permanent, crise paroxystique) et de la localisation du message nociceptif
- La composante affectivo-émotionnelle conférant à la douleur sa dimension désagréable, pénible, voire insupportable et pouvant se prolonger vers des états émotionnels comme l'anxiété ou la dépression
- La composante cognitive caractérisée par l'ensemble des processus mentaux susceptibles d'influencer la perception douloureuse et les réactions comportementales qui en découlent : processus d'attention et de diversion de l'attention, interprétations et significations de la douleur, anticipations, références à des expériences douloureuses antérieures personnelles ou observées, décision sur le comportement à adopter
- La composante comportementale définie par des manifestations verbales (plainte, gémissement) ou non verbales (mimique, posture antalgique) observables chez la personne qui souffre.

Cette composante assure une communication avec l'entourage

Cette définition permet de considérer la douleur dans toute sa complexité. Ces phénomènes physiques, moraux et psychologiques interviennent en même temps de manière différente d'un individu à l'autre.

Ainsi, l'évaluation de la douleur doit être adaptée pour chaque patient afin que sa prise en charge soit optimale.

b. La physiologie de la douleur [55,57]

Au sein des systèmes sensoriels, la douleur constitue un signal d'alarme qui protège l'organisme : elle déclenche des réactions dont la finalité est d'en diminuer la cause et par conséquent d'en limiter les conséquences. On parlera de nociception.

Lorsque l'on considère la douleur chronique qui, chez l'homme, peut durer des mois, voire des années, l'effet protecteur physiologique fait place à un état pathologique qui n'est pas seulement inutile mais qui devient délétère pour le patient, son entourage et son environnement socioprofessionnel.

Le système nociceptif peut être activé par une grande variété d'énergies (mécanique, électromagnétique, électrique, calorifique, chimique, ...) dont le caractère commun semble a priori la forte intensité qui constitue une menace pour l'intégrité du corps et peut provoquer une lésion tissulaire.

Si ces stimuli nociceptifs déclenchent en outre une perception de douleur, ils seront qualifiés d'algogènes.

S'ils sont nocifs, ils provoqueront une lésion qui s'accompagnera d'une réaction inflammatoire caractérisée par les signes cardinaux classiques : douleur, rougeur, chaleur, tumeur (œdème).

La douleur peut alors naître en l'absence de stimulus physique (« douleurs spontanées »), un stimulus habituellement indolore peut provoquer des sensations douloureuses (« allodynie ») et la douleur provoquée peut être amplifiée (« hyperalgésie »).

Un stimulus douloureux ou une lésion tissulaire peut entraîner une libération de substances algogènes qui vont exciter les chémorécepteurs ou abaisser leur seuil d'excitabilité et les rendent alors sensibles à d'autres stimuli.

Ces substances algogènes seront (Figure n°25) :

- Des prostaglandines, les leucotriènes, l'histamine, la sérotonine, la bradykinine. L'histamine prurigineuse devient douloureuse à concentration plus élevée.
- Des acides aminés excitateurs impliqués dans la transmission des messages nociceptifs : glutamate, aspartate et homocystéine. Ils vont stimuler, au niveau de la moelle épinière, les récepteurs NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate) et non NMDA.
- Le monoxyde d'azote associé au récepteur NMDA.
- Des neuropeptides médiateurs de la nociception, localisés dans le ganglion rachidien et au niveau médullaire : le peptide intestinal vaso-actif (VIP), le peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP), la cholécystokinine (CCK).
- Des ions H^+ et K^+ issus de la lésion tissulaire.

L'activation des chémorécepteurs présents sur les terminaisons des fibres nociceptives entraîne la transmission du message douloureux.

Les fibres $A\alpha$ et $A\beta$ de gros calibre (5 à 15 μm) et de conduction rapide (40 à 100m/seconde) ne conduisent pas la douleur mais conduisent les messages de la sensibilité tactile non douloureuse. Ces fibres sont sensibles aux stimuli tactiles et proprioceptifs et jouent un rôle dans l'inhibition de la transmission du message douloureux.

Ce sont plutôt les fibres de petit calibre et de conduction très lente qui conduisent les influx nociceptifs.

Il existe les fibres $A\delta$ (diamètre de 1 à 5 μm) et de conduction de 4 à 40 m/seconde qui vont transmettre les douleurs aiguës de courte durée et localisées à type de piqûre. Elles assurent ainsi la conduction de la douleur rapide.

Il existe également les fibres C (diamètre de 0,35 à 1,5 μm) et de conduction de 0,4 à 2 m/seconde transmettant les douleurs chroniques, diffuses, à type de brûlure, avec une notion émotionnelle. C'est la conduction de la douleur lente.

Suite à leur passage dans la moelle épinière, ces fibres seront regroupées en faisceaux de fibres de gros calibre ($A\alpha$ et $A\beta$) et de petit calibre ($A\delta$ et C).

Les faisceaux de petit calibre seront responsables de la conduction du message nociceptif et établissent une synapse dans le thalamus qui est le relais fondamental de la nociception.

À partir du thalamus, les projections se font sur les aires sensibles du cortex : le système lemniscal et le système extralemniscal.

Tout au long de son trajet, le message nociceptif fait l'objet de diverses modulations. D'une part, facilitatrices par le biais de la substance P étant un neuropeptide modulant l'effet excitateur ou inhibiteur des neurotransmetteurs et agissant par les récepteurs à neurokinine. D'autre part, inhibitrices par les opioïdes endogènes (enképhaline, dynorphine, endorphine), la sérotonine via les récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT₂ et la noradrénaline via les récepteurs α₂-noradrénergiques.

La Figure n°25 représente les facteurs susceptibles d'activer et de sensibiliser les nocicepteurs à la suite d'une lésion tissulaire.

Le stimulus causal peut directement activer les nocicepteurs qui seront également activés par les ions H⁺ et l'ATP (Adénosine TriPhosphate) libérés suite à la lésion tissulaire.

Les processus inflammatoires induisent la libération de bradykinine, histamine, sérotonine (5-HT), prostaglandines (PG), leucotriènes, cytokines pro-inflammatoires et d'un facteur de croissance (NGF : Nerve Growth Factor) qui vont sensibiliser les nocicepteurs aux stimuli physiques et à l'action d'autres substances.

Enfin, les nocicepteurs vont libérer la substance P (sP), la neurokine A et le peptide associé au gène de la calcitonine (CGRP) qui vont induire la libération de médiateurs inflammatoires supplémentaires.

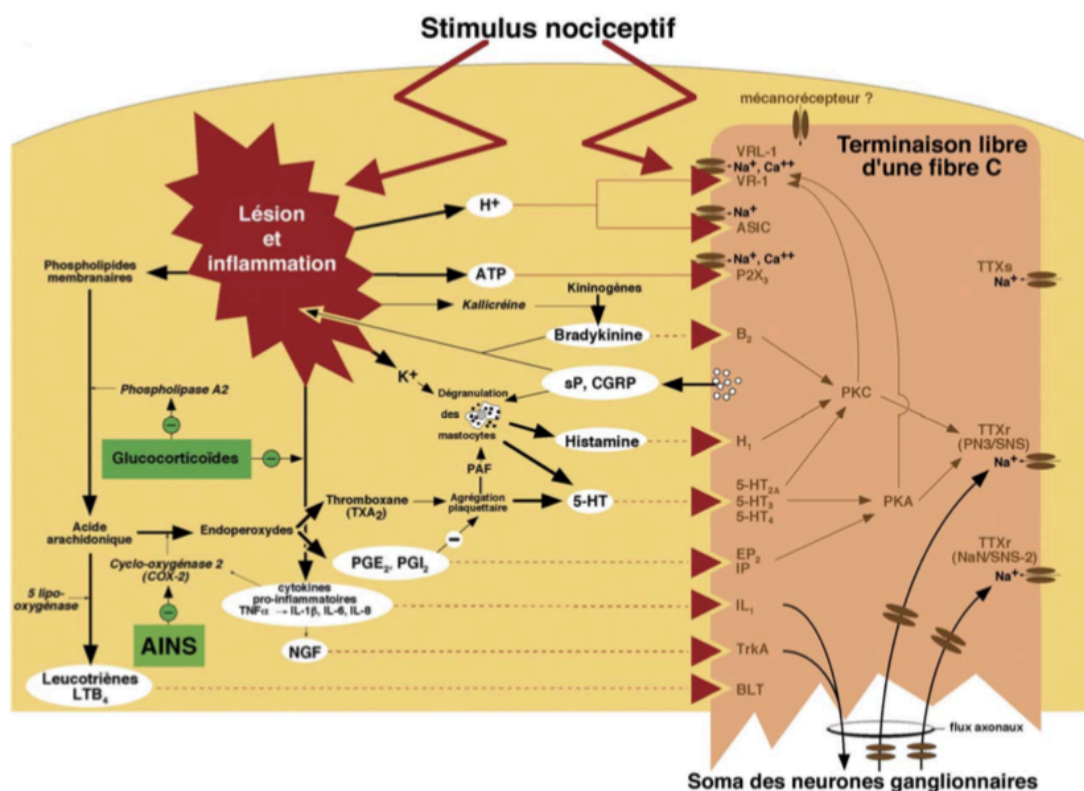


Figure n°25 : schématisation de l'activation des nocicepteurs à la suite d'une lésion tissulaire [57]

Le patient atteint de cancer souffre d'autres symptômes que la douleur et se trouve confronté à des difficultés psychosociales et existentielles susceptibles d'aggraver les douleurs physiques, d'où la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire.

Ainsi, une prise en charge optimale de la douleur en cancérologie implique non seulement la bonne utilisation des analgésiques mais également la connaissance des autres dimensions de la souffrance.

c. La douleur en cancérologie [56,58]

Dans les douleurs observées en cancérologie, différents mécanismes et étiologies (causes) sont impliqués.

Les douleurs nociceptives résultent de l'activation du système de la nociception par une lésion interne ou externe de l'organisme. En oncologie, ceci explique plus de 70% des syndromes douloureux.

La lésion peut être causée par le cancer comme par les traitements du cancer (mucites liées à la radiothérapie par exemple). Quand la cause disparaît (traumatisme, inflammation...) ou est traitée, les douleurs nociceptives évoluent vers la guérison.

Tant que la cause persiste (comme la présence d'une masse tumorale par exemple), il est habituel que la douleur persiste.

Ce type de douleur répond bien aux médicaments antalgiques disponibles.

Les douleurs neuropathiques sont la conséquence d'une lésion du système nerveux comme la compression d'un nerf par la tumeur, la toxicité neurologique d'une chimiothérapie ou les séquelles d'une chirurgie par exemple.

Elles ont une composante continue (à type de brûlure, étau, froid intense...) et une composante fulgurante (décharges électriques, coups de poignard).

On trouve fréquemment des paresthésies (fourmillements, engourdissements) et des dysesthésies (fourmillements, engourdissements ou picotements perçus comme désagréables). Ces douleurs sont le plus souvent rebelles aux thérapeutiques conventionnelles.

Il est essentiel de poser le diagnostic physiopathologique des douleurs du cancer pour avoir une prise en charge optimale du patient.

Un patient peut avoir une douleur nociceptive, neuropathique ou mixte (nociceptive et neuropathique associées). Chacune de ces composantes peut répondre différemment au traitement instauré.

Il peut aussi y avoir plusieurs douleurs de mécanisme physiopathologique distinct chez un même patient. Il est important de repérer le mécanisme prépondérant dans la symptomatologie décrite par le patient.

d. La prise en charge de la douleur en cancérologie [58–60]

i. *Les traitements antalgiques*

Selon les recommandations de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), il faut toujours privilégier l'utilisation d'un antalgique par voie orale. En cas de dysphagie, de vomissements ou d'obstruction gastro-intestinale, la voie rectale peut être une alternative tout comme la voie sous-cutanée sous forme d'une perfusion continue à l'aide de pompe.

Les antalgiques doivent être prescrits à intervalles de temps réguliers, et la dose suivante doit être administrée avant que l'effet de la précédente se soit totalement estompé, permettant ainsi un soulagement continu de la douleur.

L'utilisation d'un antalgique doit respecter les trois paliers de l'OMS.

→ Palier 1 de l'OMS

Il s'agit d'antalgiques non opioïdes utilisés pour la prise en charge de douleurs faibles à modérées :

- Le **Paracétamol**
- L'**Acide Acétylsalicylique** et les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (**AINS**)
- Le **Néfopam**

→ Palier 2 de l'OMS

Il s'agit d'antalgiques opioïdes utilisés pour la prise en charge des douleurs modérées à intenses :

- La **codéine** est un dérivé semi-synthétique de la morphine, ayant une faible affinité pour les récepteurs opioïdes μ . Son effet analgésique est cinq à dix fois plus faible que celui de la morphine et il est surtout lié à sa transformation hépatique, partielle et variable selon les individus, en morphine.
Son association avec le paracétamol dans certaines présentations commerciales est fréquente.
- Le **tramadol** est un agoniste des récepteurs μ agissant également en inhibant la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine. Cette double action lui confère une puissance analgésique quatre à six fois plus faible que la morphine.
L'association au paracétamol est également fréquente.

→ Palier 3 de l'OMS

Il s'agit d'antalgiques opioïdes utilisés pour la prise en charge des douleurs intenses à très intenses :

- Le **sulfate ou chlorhydrate de morphine** : il s'agit de l'opioïde de référence et se lie aux récepteurs μ .
Indiqué dans la prise en charge des douleurs cancéreuses intenses ou rebelles aux antalgiques de niveaux plus faibles.
- L'**hydromorphone** est un dérivé semi-synthétique de la morphine présentant des propriétés agonistes pour les récepteurs μ et δ . Son activité analgésique est six à huit fois supérieure à la morphine.
Cette molécule est uniquement indiquée en deuxième ligne, dans le traitement des douleurs intenses d'origine cancéreuse, en cas de résistance ou d'intolérance à la morphine.
- Le **fentanyl** présente des propriétés anesthésiques et analgésiques quatre-vingt à cent fois plus puissantes que la morphine suite à l'activation des récepteurs μ .
La forme trans-muqueuse est indiquée dans le traitement d'accès douloureux paroxystiques (en complément d'un traitement de fond aux opioïdes).

La forme transdermique est indiquée dans le traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux antalgiques.

- **L'oxycodone** est un agoniste des récepteurs μ et κ . Lorsqu'elle est administrée par voie orale, son action analgésique est jusqu'à deux fois plus puissante que celle de la morphine alors qu'administrée par voie intraveineuse, elle va présenter une action équivalente à celle de la morphine.

Cette molécule est indiquée dans le traitement des douleurs cancéreuses sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts en première ou seconde intention. Elle est également recommandée en cas de douleurs mixtes en première intention par la HAS (Haute Autorité de Santé) du fait de son action sur la composante neuropathique de la douleur.

Les opioïdes sont des alcaloïdes naturels de l'opium. Leur utilisation en thérapeutique date de 1850, au cours d'interventions chirurgicales.

Différents récepteurs aux opioïdes ont été identifiés, les principaux étant les récepteurs μ , κ , et δ . La sélectivité de même que l'affinité des opioïdes pour les types de récepteurs varient selon les molécules.

L'affinité conditionne notamment, en partie, la puissance d'action de la molécule et sa demi-vie d'action.

Les opioïdes exercent leur action aux trois niveaux d'intégration d'un stimulus douloureux. Ils vont se fixer sur les récepteurs présynaptiques et post-synaptiques entraînant ainsi une réduction de l'excitabilité neuronale.

L'action analgésique périphérique des opioïdes est consécutive à l'inhibition de la libération, dépendante du calcium, de composés algogènes comme la substance P, par les terminaisons périphériques des neurones afférents primaires.

Cette action périphérique est d'autant plus importante qu'il existe localement un phénomène inflammatoire et en cas de douleur d'origine viscérale.

Les récepteurs κ ont été identifiés comme principaux responsables de l'analgésie.

L'analgésie spinale est liée à la présence de récepteurs μ , κ , et δ au niveau des ganglions rachidiens et de la corne postérieure de la moelle épinière.

Elle est consécutive à l'inhibition de la transmission de l'information nociceptive, par action notamment sur la libération de la substance P comme en périphérie.

Les opioïdes exercent principalement leur action analgésique centrale en renforçant les contrôles inhibiteurs descendants. Ainsi, la libération de sérotonine et d'enképhalines au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière est favorisée entraînant une inhibition de la transmission nociceptive.

Les opioïdes possèdent également une action au niveau du tronc cérébral. Ils excitent indirectement le neurone inhibiteur de la douleur par inhibition d'un interneurone inhibiteur GABAergique, suite à la fixation sur un récepteur μ de cet interneurone.

La présence de récepteurs aux opioïdes sur d'autres systèmes (Tableau n°3) est à l'origine d'effets indésirables nécessitant une prise en charge adaptée.

L'apparition d'une dépression respiratoire est constante et résulte de la dépression des centres bulbaires impliqués, d'une part, dans la détection des hypoxies et des hypercapnies et, d'autre part, dans la régulation de la fréquence respiratoire.

Cet effet est rarement observé en clinique car la douleur est un antagoniste naturel des effets dépressifs respiratoires des opioïdes.

Au niveau central, les opioïdes stimulent la zone chémoréceptrice de l'*area postrema* à l'origine de l'apparition des nausées et des vomissements plus fréquents en début de traitement.

Au niveau périphérique, ils produisent une atonie des fibres longitudinales et une hypertonie des fibres circulaires et des sphincters sur le tube digestif, à l'origine d'une constipation.

La sédation est un effet indésirable fréquent mais uniquement en début de traitement, un état de tolérance s'installant rapidement, en quelques jours à quelques semaines.

Action	Récepteur μ	Récepteur δ	Récepteur κ
Analgésie			
– supraspinale	+++	–	–
– spinale	++	++	+
– périphérique	++	–	++
Dépression respiratoire	+++	++	–
Constriction pupillaire	++	–	+
Motilité gastro-intestinale réduite	++	++	+
Euphorie	+++	–	–
Dysphorie	–	–	+++
Sédation	++	–	++
Dépendance physique	+++	–	+

Tableau n°3 : principaux effets induits suite à l'activation des récepteurs aux opioïdes [59]

ii. Les co-analgésiques

Les douleurs neuropathiques sont mal soulagées par les antalgiques classiques du fait de l'absence de lésion primaire.

L'objectif du traitement dans la prise en charge des douleurs neuropathiques sera de renforcer le système analgésique défaillant et d'inhiber les décharges spontanées nociceptives trouvant leur origine au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière.

➔ Les antidépresseurs tricycliques (Tableau n°4)

Le mécanisme de leurs propriétés analgésiques est encore débattu mais il semblerait qu'il soit double : au niveau périphérique par le blocage des canaux sodiques et au niveau central sur les contrôles descendants de la nociception par l'intermédiaire des monoamines (sérotonine et noradrénaline). Il s'agit du traitement instauré en première intention dans la prise en charge des douleurs neuropathiques.

Leurs effets anticholinergiques sont à l'origine des principaux effets indésirables : la constipation (majorée en cas de traitement par les opioïdes), la sécheresse buccale et l'asthénie.

L'Amitriptyline permet un ajustement thérapeutique très précis, au milligramme près, grâce à sa présentation en gouttes.

Médicaments	AMM en analgésie chez l'adulte
<i>Antidépresseurs tricycliques</i>	
Imipramine (Tofranil [®])	Douleur neuropathique
Clomipramine (Anafranil [®])	Douleur neuropathique
Amitriptyline (Laroxyl [®])	Douleur neuropathique périphérique
<i>Antidépresseurs ISRNA</i>	
Duloxétine (Cymbalta [®])	Douleur neuropathique diabétique périphérique
Venlafaxine (Effexor [®])	Pas d'AMM
<i>Antiépileptiques</i>	
Gabapentine (Neurontin [®])	Douleur neuropathique périphérique
Prégabaline (Lyrica [®])	Douleurs neuropathiques périphériques et centrales
<i>Opiacés</i>	
Tramadol	AMM douleur modérée à intense
Sulfate de morphine per os	Douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en particulier douleur d'origine cancéreuse
Lidocaïne topique (Versatis [®])	Douleur neuropathique post-zostérienne
Méthadone	Pas d'AMM
Oxycodone	Douleurs chroniques d'origine cancéreuse

Tableau n°4 : statut des traitements de la douleur neuropathique en France [58]

→ **Les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRNA) (Tableau n°4)**

Il s'agit d'une classe pharmacologique servant d'alternative aux antidépresseurs tricycliques si ceux-ci sont inefficaces ou mal tolérés du fait de leur action anticholinergique. Les études cliniques démontrent qu'ils sont moins efficaces mais présentent une meilleure tolérance par rapport aux antidépresseurs tricycliques.

Leur utilisation dans la prise en charge des douleurs neuropathiques liées au cancer se fait plutôt en deuxième intention.

→ Les antiépileptiques (Tableau n°4)

L'utilisation des antiépileptiques est justifiée par la similitude clinique entre la décharge neuronale de la crise d'épilepsie et le paroxysme douloureux de la douleur neuropathique.

Il s'agit d'une classe pharmacologique utilisée préférentiellement dans la prise en charge des phénomènes paroxystiques.

Une période de titration est nécessaire, comme pour les antidépresseurs, où la dose la plus efficace sera déterminée avec le moins d'effets indésirables présents. Ceci explique qu'ils aient une efficacité retardée de plusieurs semaines après leur introduction.

iii. Les cannabinoïdes, des co-antalgiques ?

Certains patients présentent des douleurs cancéreuses qui ne sont pas suffisamment soulagées par les opioïdes. Les recherches menées ont pour but d'identifier une stratégie alternative permettant leur prise en charge de manière optimale.

Le plus souvent, on procède à l'administration d'un co-antalgique qui permettrait d'augmenter l'analgésie tout en diminuant la dose d'opioïdes et permettre ainsi de limiter leurs effets indésirables.

Des études sont menées afin de déterminer si les cannabinoïdes pourraient être utilisés en tant que co-antalgiques chez des patients présentant des douleurs cancéreuses qui résistent aux opioïdes.

→ Étude clinique menée par Johnson et al. [61]

L'étude clinique aléatoire, contrôlée et en double aveugle menée par Johnson et al. [61] en 2010 avait pour but de déterminer l'efficacité, la sécurité et la tolérance de l'utilisation d'un extrait de THC : CBD et d'un extrait de THC chez des patients présentant des douleurs cancéreuses intractables.

Au total, 117 patients ayant des douleurs cancéreuses n'étant pas suffisamment soulagées malgré un traitement chronique d'opioïdes, ont participé à cet essai clinique de deux semaines. Parmi eux, 60 patients ont reçu un extrait de THC : CBD commercialisé sous le nom Sativex[®] issu de souches de la plante *Canabis sativa* standardisées dans le but d'obtenir des taux fixes de ces deux cannabinoïdes. Cet extrait peut également être identifié sous l'appellation de « nabiximols ».

D'autres patients, 58 d'entre eux, ont reçu un extrait de THC afin de déterminer si l'inclusion du CBD entraînait une modification de l'efficacité ou de la sécurité du traitement.

Enfin, 59 patients ont reçu un placebo présenté sous la forme d'une solution de pulvérisation buccale (identique à celle des extraits de THC : CBD et de THC) mais ne contenant pas de substance active. La comparaison de son effet avec les extraits utilisés dans l'étude permet de confirmer ou non l'efficacité de ces traitements.

Pendant la première semaine, les patients ont procédé à leur titration du traitement et ont ainsi déterminé une dose optimale où l'efficacité leur semble maximale tout en ressentant le moins d'effets indésirables. Cette dose est maintenue durant toute de l'étude.

L'évaluation de l'intensité douloureuse pendant l'étude est réalisée grâce à l'utilisation de l'échelle NRS (Numerical Rating Scale) qui correspond à une échelle d'auto-évaluation étant sensible, reproductible, fiable et validée aussi bien dans les situations de douleur aiguë que de douleur chronique.

La question « quelle est l'intensité de votre douleur » était posée aux patients à trois moments différents de la journée : au lever le matin, au déjeuner et le soir avant le coucher. Les patients devaient indiquer un chiffre allant de 0 (« douleur absente ») à 10 (« douleur maximale imaginable »).

Lors de la première visite et de la dernière visite de l'étude, les patients ont également répondu au questionnaire BPI-SF (Brief Pain Inventory) qui correspond à une échelle d'auto-évaluation (en français : Questionnaire Concis sur les Douleurs) où les patients vont répondre à des questions afin de renseigner les instigateurs sur les caractéristiques de la douleur ressentie (son intensité et son retentissement sur le plan biopsychosocial).

La qualité de vie relative à la santé est devenue un objectif prioritaire des essais cliniques en cancérologie pour évaluer l'efficacité d'une prise en charge. L'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) a ainsi développé l'auto-questionnaire QLQ-C30 composé de trente questions qui vont s'intéresser à l'état de santé général du patient, le fonctionnement de divers systèmes (par exemple la condition physique) et les symptômes (par exemple la fatigue).

Les questionnaires sont collectés à différentes visites prédéfinies dans le protocole de l'étude (dans ce cas, au début et à la fin de l'étude) afin d'analyser l'évolution de la qualité de vie au cours du temps.[62]

Au moment de l'inclusion dans l'étude, la dose moyenne quotidienne du traitement de fond par opioïde étant administrée aux patients, était de 271 mg de morphine par voie orale.

Les patients présentant une diminution des scores NRS d'au moins trente pourcent par rapport aux valeurs des scores NRS de référence (déterminés avant l'inclusion dans l'étude) sont documentés, lors d'un essai clinique réalisé dans le cadre des douleurs chroniques. Ainsi, on considère qu'une diminution du score NRS d'au moins trente pourcent représente une différence clinique significative.

Dans le groupe de patients traités par l'extrait de THC : CBD, 23 d'entre eux ont présenté une diminution de leur score NRS d'au moins trente pourcent. Ce qui correspond à 43% d'entre eux.

Cette valeur représente presque le double lorsqu'elle est comparée au groupe de patients traités par l'extrait de THC (seulement 12 patients donc 23%) et au groupe de patients utilisant le placebo (12 patients donc 21%).

Ainsi, la diminution de la douleur dans le groupe traité par l'extrait de THC : CBD est significative lorsqu'elle est comparée au groupe utilisant le placebo.

Cette étude démontre que l'extrait de THC : CBD peut être utilisé comme traitement complémentaire chez les patients présentant des douleurs cancéreuses qui ne sont pas suffisamment soulagées par un traitement à base d'opioïdes.

L'échelle d'évaluation de la qualité de vie des patients n'a pas démontré d'amélioration pendant l'étude. Ceci pourrait être expliqué par la durée trop courte de l'étude ne permettant pas d'observer des variations de la qualité de vie dans le temps.

→ **Étude clinique menée par Portenoy et al.** [63]

L'étude clinique aléatoire, contrôlée et en double aveugle menée par *Portenoy et al.* en 2012 avait pour but de déterminer si les Nabiximols pouvaient être indiqués dans la prise en charge de patients présentant des douleurs chroniques liés à un cancer avancé et réfractaires aux opioïdes.

Parmi les 263 patients ayant complété l'étude :

- 71 patients ont reçu de faibles doses de Nabiximols (1 à 4 spray par jour)
- 67 patients ont reçu des doses moyennes de Nabiximols (6 à 10 spray par jour)
- 59 patients ont reçu de fortes doses de Nabiximols (11 à 16 spray par jour)
- 66 patients ont reçu le placebo

Pendant les cinq semaines de l'étude, les patients ont évalué quotidiennement la douleur ressentie et la qualité du sommeil. D'autres questionnaires sont complétés au début de l'étude et à la fin de celle-ci : BPI-SF et EORTC QLQ-C30, afin d'évaluer l'évolution de la qualité de vie des patients au cours de l'étude clinique.

L'utilisation de faibles ou de moyennes doses de Nabiximols a permis une amélioration des scores de la douleur.

Les patients ayant reçu les faibles doses de Nabiximols ont présenté une amélioration significative du score de la douleur : diminution de 1,5 points comparée à celle du placebo étant de 0,8 points (Figure n°26).

À contrario, le groupe de patients recevant les fortes doses de Nabiximols présente une amélioration de la douleur équivalente à celui du placebo.

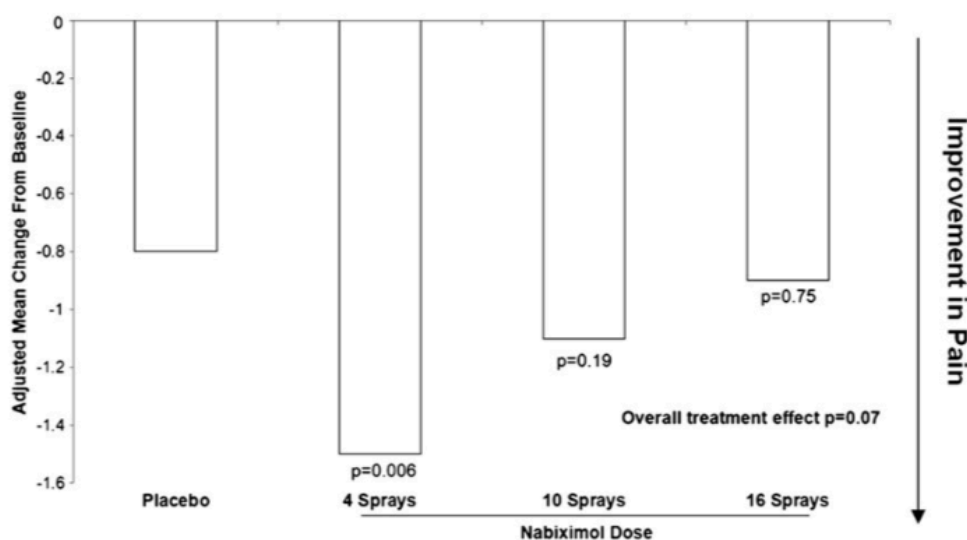


Figure n°26 : amélioration du score de la douleur observée dans les différents groupes. [63]

L'étude soutient l'idée que les Nabiximols présentent un effet analgésique lorsqu'ils sont utilisés en tant que co-analgésiques chez des patients présentant des douleurs cancéreuses peu soulagées par les opioïdes. Ceci est vérifié auprès du groupe de patients recevant de faibles doses de Nabiximols où on retrouve une amélioration de 26% des scores de la douleur.

Pendant cette étude clinique, on observe que l'effet analgésique des Nabiximols n'est pas retrouvé lorsqu'ils sont administrés à de fortes doses. On remarque qu'il s'agit de doses mal tolérées par les patients : 34% d'entre eux ont ressenti des effets indésirables les empêchant de terminer l'étude.

Les questionnaires évaluant la qualité de vie des patients ont permis de démontrer une amélioration de la qualité de leur sommeil lorsqu'ils étaient traités par de faibles doses et des doses moyennes de Nabiximols.

Cette étude s'intéresse aux patients présentant un cancer à un stade avancé donc il est difficile d'établir une relation directe entre l'évolution de la qualité de vie des patients et le traitement administré pendant celle-ci.

Les études précliniques menées sur l'animal ont démontré l'existence d'une synergie des effets analgésiques des opioïdes et des cannabinoïdes. Le mécanisme exact de celle-ci n'est pas encore identifié mais on retrouve les récepteurs aux cannabinoïdes et aux opioïdes dans des régions du cerveau et de la moelle épinière responsables de la nociception.

L'hypothèse que cette synergie ait également lieu chez l'Homme, a conduit l'équipe de *Portenoy et al.* à s'intéresser à des doses de cannabinoïdes plus faibles que celles utilisées dans d'autres essais préexistants. Ce choix est également motivé par le fait que ces patients présentent une pathologie à un stade avancé, d'où la forte mortalité observée pendant l'essai.

L'une des limites que présente cette étude est le fait qu'on impose les doses des traitements, ce qui ne permet pas une adaptation optimale aux besoins de chaque patient. Pendant cette étude, les patients ont maintenu leur traitement par opioïdes mais on a limité au maximum d'éventuels changements de doses. Certains patients auraient peut-être pu ressentir moins d'effets indésirables s'ils avaient pu diminuer la dose de leur traitement par opioïdes lors de l'introduction des Nabiximols.

→ Étude clinique menée par *Johnson et al* [64]

L'équipe de *Johnson et al.* a mené un deuxième essai clinique ouvert où le but était de déterminer la tolérance et la sécurité de l'utilisation sur le long terme d'un pulvérisateur buccal contenant du THC : CBD et un autre contenant du THC, chez des patients en phase terminale d'un cancer présentant des douleurs réfractaires aux opioïdes.

Parmi les 117 patients ayant participé à l'étude de 2010, seulement 48 étaient éligibles à cette étude et, au final, 43 patients ont participé à cet essai clinique :

- 39 patients ont reçu le pulvérisateur buccal contenant du THC : CBD
- 4 patients ont reçu le pulvérisateur buccal contenant du THC

La durée moyenne du traitement par le spray à base de CBD : THC est de 25 jours avec une durée minimale de deux jours et une durée maximale de 579 jours.

Dans le groupe de patients traités par le spray à base de THC, la durée moyenne de traitement est de 151,5 jours avec une durée minimale de quatre jours et une durée maximale de 657 jours.

Les effets bénéfiques sur la douleur du pulvérisateur buccal à base de THC : CBD démontrés dans la première étude semblent être maintenus sur le long terme.

Plusieurs éléments rendent difficilement interprétable l'efficacité des traitements utilisés dans cette étude. Tout d'abord, il s'agit d'une étude ouverte où l'instigateur et le patient connaissent l'identité du traitement administré. Ensuite, le fait qu'il n'y ait pas de contrôle donc de comparaison à un placebo ne permet pas de vérifier les résultats obtenus.

Enfin, la taille de l'échantillon décline au cours de l'étude car les patients inclus présentaient un cancer à un stade avancé qui finissait par entraîner leur décès pendant celle-ci.

Malgré les données limitées en terme d'efficacité, des données du BPI-SF et EORTC QLQ-C30 ont montré que les bénéfices ressentis par les patients pendant l'étude aléatoire de 2010 étaient maintenus pendant cette étude.

Le fait qu'un très faible nombre de patients (7%) se soit retiré de l'étude à cause de l'inefficacité du traitement, suggère que la majorité des patients ont considéré que le traitement de l'étude apportait un bénéfice clinique significatif et ont ainsi souhaité poursuivre l'étude.

Les patients utilisant le traitement de l'étude n'ont pas cherché à augmenter la dose de leur traitement ou d'un autre traitement antalgique. Ceci fait penser que l'utilisation complémentaire du cannabis dans les douleurs liées au cancer peut présenter une synergie d'action avec d'autres classes d'analgésiques.

Les traitements à base de THC : CBD et de THC semblent plutôt bien tolérés. Le nombre de patients ayant arrêté l'étude à cause des effets indésirables ressentis suite à leur traitement correspond à 59% dans le groupe prenant le THC : CBD et à 25% dans le groupe prenant le THC mais ces résultats ne sont pas interprétables du manque de comparaison à un placebo.

Les douleurs cancéreuses les plus retrouvées chez les patients ayant participé à ces essais sont mixtes et neuropathiques. Ces trois études cliniques ont observé une amélioration significative de celles-ci par l'extrait de THC : CBD.

Plusieurs essais précliniques menés chez l'animal se sont intéressés plus précisément aux douleurs associées aux traitements anticancéreux.

iv. Les cannabinoïdes comme traitement des douleurs associées aux traitements anticancéreux

Les traitements anticancéreux permettent d'obtenir de plus en plus de patients en rémission partielle ou totale mais ils peuvent également provoquer une altération de la qualité de vie. En effet, ils entraînent des douleurs aiguës mais également des syndromes douloureux chroniques qui se maintiennent dans le temps. [65]

On retrouve des douleurs aiguës nociceptives consécutives à un geste invasif diagnostique ou thérapeutique (biopsies, myélogrammes, ponctions lombaires...), des douleurs post-opératoires d'exérèse tumorale et des séquelles chirurgicales après mastectomie, curage ganglionnaire ou amputation du rectum par exemple.

À ces douleurs s'ajoutent les douleurs post-chimiothérapie liées aux médicaments cytotoxiques. Certaines douleurs seront aiguës comme les mucites, les céphalées ou les neuropathies périphériques aiguës douloureuses mais elles peuvent également être chroniques comme des neuropathies périphériques sensitivomotrices ou des douleurs musculo-squelettiques diffuses.

→ **Étude préclinique menée par *Rahn et al.* [66]**

La Vincristine est un alcaloïde extrait de la pervenche *Vinca rosea* et agit comme un poison du fuseau microtubulaire en inhibant la polymérisation de la tubuline et en désorganisant le réseau de microtubules lors de la mitose.

Cette stabilisation des microtubules pourrait induire une accumulation de neurofilaments dans les corps cellulaires et les axones proximaux à l'origine de paresthésies et de dysesthésies périphériques. Le mécanisme précis de l'apparition des neuropathies périphériques douloureuses suite à l'administration de divers agents de chimiothérapie n'est pas encore entièrement élucidé.

Les neuropathies induites par la Vincristine limitent les doses et la durée du traitement de chimiothérapie.

La prise en charge de ces neuropathies se fait le plus souvent par des AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) mais leur efficacité semble limitée.

L'absence d'un traitement spécifique des neuropathies chimio-induites a poussé l'équipe de *Rahn et al.* à mener une étude préclinique dans laquelle ils ont cherché à déterminer si l'utilisation d'un agoniste cannabinoïde pouvait supprimer les neuropathies induites par l'administration de Vincristine chez le rat.

Lors de cette étude, l'injection de Vincristine a démontré un abaissement du seuil auquel le rat retire sa patte suite à une stimulation mécanique passant par la plateforme sur laquelle il se trouve (Figure n°27). On peut voir que les injections de Vincristine entraînent une allodynie mécanique, dès le troisième jour, démontrée par un abaissement de plus en plus important du seuil de retrait de la patte au cours des injections renouvelées. Cet effet attribué à la Vincristine est vérifié par le fait que les animaux recevant le sérum physiologique présentent un seuil stable.

Ainsi, le rat sera plus sensible aux stimuli suite à une injection de Vincristine par rapport à un rat recevant une injection de sérum physiologique. Cette sensibilisation correspond aux douleurs neuropathiques retrouvées chez les patients traités par la chimiothérapie où ils vont présenter des douleurs entraînées par des stimuli qui devraient être indolores (comme l'effleurement de la peau par exemple).

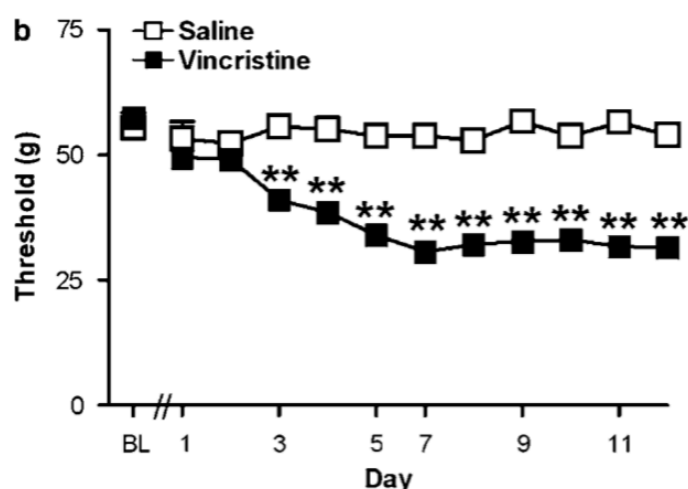


Figure n°27 : évolution du seuil auquel le rat retire sa patte en fonction des injections de sérum physiologique (Saline) et de Vincristine dans le temps. [66]

La dernière injection de Vincristine ou de sérum physiologique a lieu l'onzième jour. Le douzième jour, on a procédé à des injections systémiques d'un agoniste des récepteurs CB1 et CB2 (WIN55,212-2) à diverses doses, de sérum physiologique, d'un énantiomère inactif des récepteurs CB1 et CB2 (WIN55,212-3), d'un agoniste sélectif des récepteurs CB2 (AM1241) et d'un agoniste opioïde (la morphine).

Dans chaque groupe, les seuils sont mesurés une heure avant l'injection des traitements et cinq minutes, trente minutes et soixante minutes suivant celle-ci.

L'agoniste des récepteurs CB1 et CB2 (WIN55,212-2) induit une inhibition dose-dépendante de l'allodynie mécanique induite par la Vincristine (Figure n°28). L'injection à la dose la plus élevée de cet essai (2,5 mg.kg⁻¹) montre un retour à la normale du seuil de retrait de la patte dans les trente minutes post-injection.

Cet effet est inhibé lorsque l'agoniste WIN55,212-2 est injecté en même temps que l'antagoniste des récepteurs CB1 (SR141716) ou l'antagoniste des récepteurs CB2 (SR144528). Ceci conduit à l'hypothèse que l'activation des récepteurs CB1 et CB2 permet une diminution de l'hypersensibilité mécanique entraînée par la Vincristine.

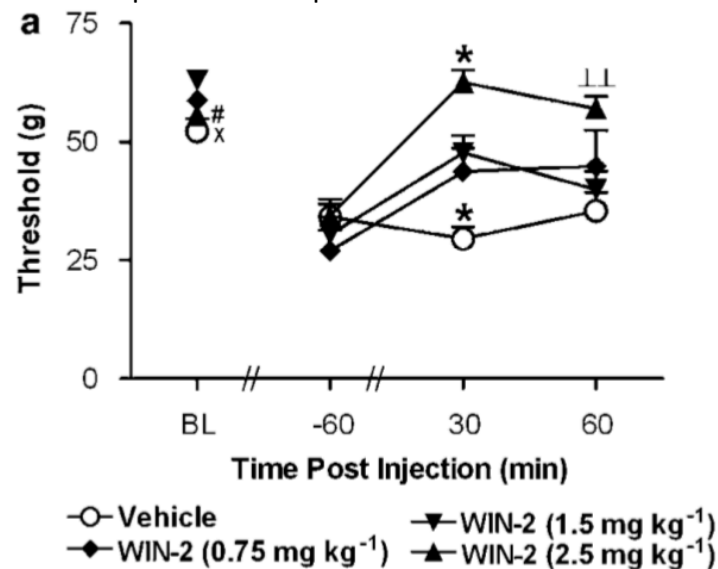


Figure n°28 : évolution du seuil de retrait de la patte dans le temps suite à l'injection de l'agoniste des récepteurs CB1 et CB2 à diverses doses et du témoin (Vehicule). [66]

➔ **Étude préclinique menée par *Rahn et al.* [67]**

Les résultats de l'étude précédente en faveur de l'utilisation des cannabinoïdes dans la prise en charge des douleurs neuropathiques induites par la Vincristine a poussé l'équipe de *Rahn et al.* à mener une étude préclinique dans laquelle ils ont cherché à vérifier si l'activation sélective des récepteurs CB2 impactait les douleurs neuropathiques induites par le Paclitaxel chez le rat.

Le Paclitaxel stimule l'assemblage des dimères de tubuline en microtubules et stabilise les microtubules en empêchant leur dépolymérisation. Cette stabilisation inhibe la réorganisation dynamique normale du réseau en microtubules, un phénomène essentiel aux fonctions vitales des cellules au cours de la mitose. [68]

Il s'agit d'un agent utilisé dans les protocoles de chimiothérapie des cancers bronchopulmonaires non à petites cellules, cancers de l'ovaire, cancers du sein et les sarcomes de Kaposi associés au sida.

Le Paclitaxel présente une toxicité neurologique fréquente. Il entraîne des altérations des fibres myélinisées A β et A δ transmettant les informations sensorielles, suite à des stimuli mécaniques, au système nerveux central. Ceci conduit à des douleurs neuropathiques chez les patients : douleurs des extrémités en forme de gants et de chaussettes.

Les traitements utilisés actuellement pour la prise en charge de ces douleurs appartiennent à la classe des co-analgésiques : l'Amitriptyline, la Gabapentine et la Prégabaline mais aucun de ces traitements ne semble les atténuer entièrement. Le fait que ces douleurs ne soient pas entièrement prises en charge induit une limitation dans la dose et la durée de la chimiothérapie.

Les valeurs de référence des seuils de retrait de la patte sont mesurées au début de l'étude puis les rats reçoivent soit des injections de Paclitaxel soit des injections d'un témoin (mélange de cremophor, d'éthanol et sérum physiologique).

Les injections de Paclitaxel entraînent une allodynie mécanique chez les rats dès l'onzième jour (Figure n°29) qui va se maintenir jusqu'au vingt et unième jour, quand a lieu l'injection des traitements testés dans l'étude.

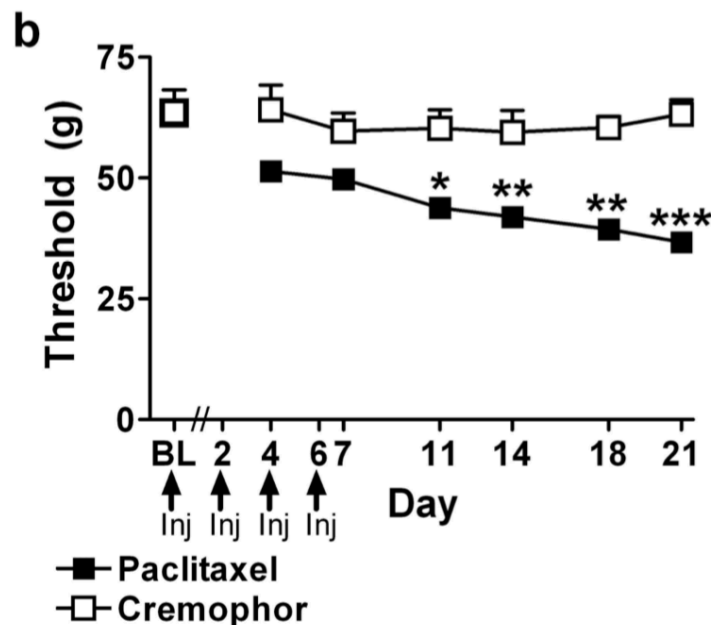


Figure n°29 : évolution du seuil auquel le rat retire sa patte en fonction des injections de Paclitaxel et du témoin (Cremophor) dans le temps. [67]

Dans cette étude, deux agonistes des récepteurs CB2 de structures différentes sont testés : l'aminokylindole (AM124) et le cannabilactone (AM1714).

Les rats ayant subi des injections de ces deux agonistes ont présenté une inhibition de l'allodynie mécanique due au Paclitaxel (Figure n°30). Cet effet est maximal dans les trente minutes suivant l'injection et permet de retrouver des valeurs semblables à celles observées chez les rats avant les injections de Paclitaxel.

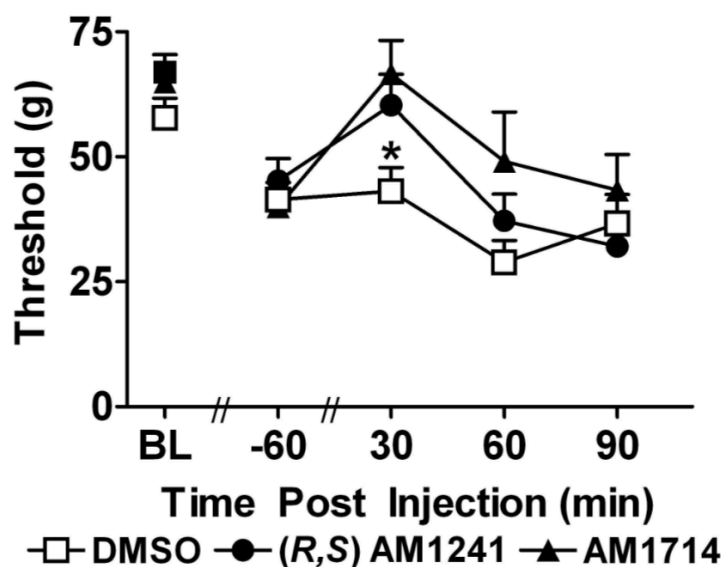


Figure n°30 : évolution du seuil de retrait de la patte dans le temps suite à l'injection des deux agonistes des récepteurs CB2 et du témoin (DMSO). [67]

L'inhibition de la douleur neuropathique induite par le Paclitaxel par les deux agonistes AM1214 et AM1714 semble être médiée par les récepteurs CB2. Ceci est vérifié par l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs CB2 (SR144528) qui supprime les effets analgésiques des deux agonistes.

Des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer le mécanisme précis par lequel le Paclitaxel induit des douleurs neuropathiques car cela permettra de mieux comprendre les effets observés suite à l'activation des récepteurs aux cannabinoïdes.

→ Étude préclinique menée par *Ward et al.* [69]

Différentes classes de médicaments anticancéreux peuvent être à l'origine de neuropathies périphériques : les taxanes, les sels de platine et les vinca-alcaloïdes. Les mécanismes conduisant à ces neuropathies ne sont pas très bien définis et peuvent différer selon la classe thérapeutique.

Les symptômes peuvent être handicapants pour les patients au quotidien. Dans certains cas, l'arrêt de la chimiothérapie ne permet pas de mettre fin à ces neuropathies.

Ainsi, il y a une réelle nécessité de proposer aux patients des traitements permettant une prise en charge optimale de leurs neuropathies périphériques induites par la chimiothérapie.

L'équipe de *Ward et al.* a mené une étude préclinique cherchant à déterminer si le Cannabidiol pourrait inhiber les douleurs neuropathiques induites par le Paclitaxel en se basant sur ses effets agonistes des récepteurs 5-HT_{1A}.

Les quatre injections de Paclitaxel (4,0 ou 8,0 mg.kg⁻¹) induisent une allodynie mécanique qui est maximale la deuxième semaine suite aux injections et perdure pendant les dix semaines correspondant à la durée totale de l'étude (Figure n°31). En effet, on observe un abaissement du seuil à partir duquel les souris sont sensibles aux stimuli mécaniques suite aux injections de Paclitaxel.

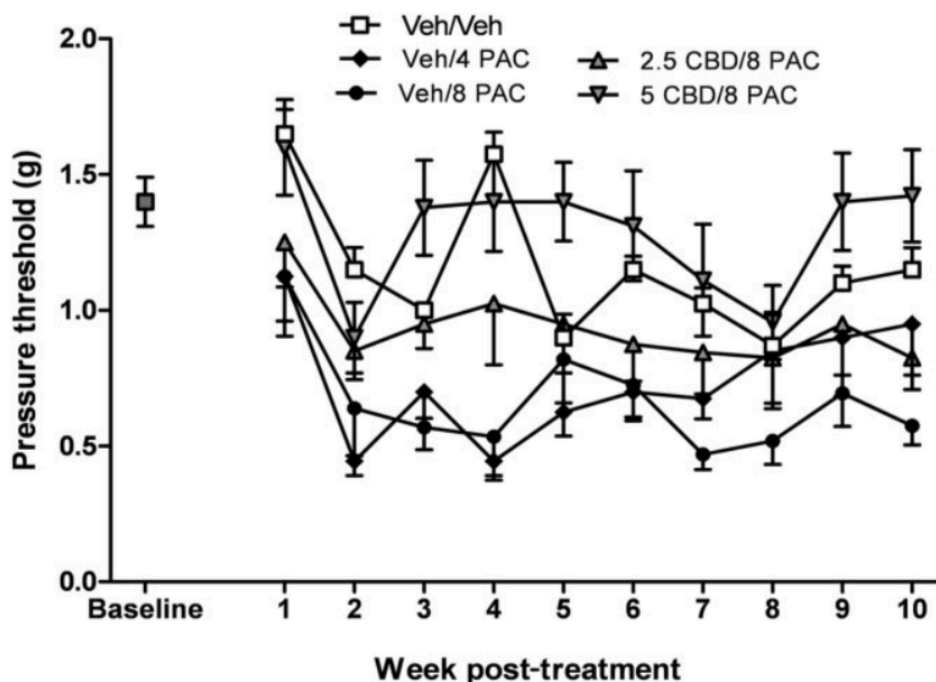


Figure n°31 : évolution du seuil de sensibilité à la pression suite à l'injection des traitements utilisés lors de l'étude, dans le temps. [69]

Les groupes de souris recevant une injection de Cannabidiol à 2,5 mg.kg⁻¹ (Figure n°31 : 2,5 CBD/8 PAC) ou une injection de Cannabidiol à 5 mg.kg⁻¹ (Figure n°31 : 5 CBD/8 PAC) quinze minutes avant chaque injection de 8,0 mg.kg⁻¹ de Paclitaxel montrent une sensibilité mécanique équivalente à celle du témoin (Figure n°31 : Veh/Veh). Les seuils sont donc plus élevés que ceux présentés par les souris ne recevant que le Paclitaxel.

Ainsi, on peut en déduire que le Cannabidiol prévient la sensibilité mécanique induite par le Paclitaxel.

Lorsqu'on injecte un antagoniste des récepteurs 5-HT_{1A} (WAY 10063) avant les traitements par le Cannabidiol et le Paclitaxel, l'effet du Cannabidiol sur la sensibilité mécanique induite par le Paclitaxel est diminué. Or, ceci n'est pas vérifié lorsqu'on injecte un antagoniste des récepteurs CB1 (SR141716) ou un antagoniste des récepteurs CB2 (SR144528).

Les récepteurs 5-HT_{1A} semblent être en partie impliqués dans l'effet neuroprotecteur observé du Cannabidiol qui ne semble pas être médié par les récepteurs CB1 et CB2.

Les cannabinoïdes semblent être une stratégie pharmaco-thérapeutique intéressante dans la prise en charge des douleurs cancéreuses compte tenu des traitements actuellement disponibles qui ne soulagent pas complètement les patients.

Lors des études présentées, les différents cannabinoïdes utilisés présentent des propriétés analgésiques qui vont s'ajouter aux traitements déjà existants, permettant une diminution des doses administrées et ainsi limiter les effets indésirables.

Les cannabinoïdes ne semblent pas diminuer l'efficacité des agents cytotoxiques lorsqu'ils sont utilisés en concomitance.

Il s'agit d'une classe thérapeutique qui pourrait prévenir la gravité des effets indésirables entraînés par la pathologie cancéreuse et permettre une amélioration de la qualité de vie des patients.

III. Les nausées et vomissements pendant la pathologie cancéreuse

Les nausées sont caractérisées par un dégoût subit et accompagnés de troubles respiratoires ou digestifs et d'anomalies de la sudation. Ainsi, les personnes ressentent une sensation de dérangement de l'estomac accompagnée d'une sensation d'étourdissement et vont sembler plus pâles. Il s'agit donc d'un ensemble de sensations subjectives pouvant être accompagnées d'une hypersialorrhée et, dans certains cas, vont précéder les vomissements. [70]

Le vomissement est l'expulsion forcée, par la bouche, du contenu digestif. Cette action est possible par les contractions importantes de la musculature abdominale et du diaphragme. Il correspond à un réflexe mécanique de défense de l'organisme destiné à vider l'estomac. [71]

Chez les patients présentant un cancer, les nausées et vomissements sont fréquents et peuvent être causés par de nombreux facteurs différents.

La pathologie cancéreuse en elle-même peut être responsable de ces symptômes. C'est le cas des cancers de l'appareil digestif, notamment ceux affectant l'œsophage, l'estomac, le foie et les cancers colorectaux.

Les traitements anticancéreux peuvent également entraîner des nausées et des vomissements.

La radiothérapie utilise des rayons qui, lorsqu'ils sont ciblés sur l'abdomen ou le bassin, peuvent irriter les organes du système digestif comme l'estomac, le foie ou l'intestin. Cette irritation entraîne alors des nausées ou des vomissements.

Ces troubles peuvent débuter dès la première semaine de traitement et persister pendant toute sa durée.

Les nausées commencent souvent le soir ou le lendemain de la séance. Elles ne durent en général pas plus de quelques jours et ne sont pas systématiquement accompagnées de vomissements. [72]

La chimiothérapie, qu'elle soit sous forme de comprimés ou administrée par une perfusion, peut provoquer des nausées et des vomissements.

Les nausées débutent souvent le soir ou le lendemain de la perfusion. Elles ne persistent généralement pas plus de trois jours après le traitement.

Les vomissements ne sont pas systématiques et ne persistent en général pas plus de deux jours après le traitement. [72]

Les nausées et les vomissements peuvent également être causés par l'anesthésie administrée lors d'une chirurgie ou par les antalgiques (en particulier les opioïdes).

L'incidence et l'évolution des nausées et des vomissements varient grandement entre les patients et parfois chez un même patient en cours de traitement.

L'âge, le sexe, l'alcoolisme chronique, des traitements antérieurs avec des cytotoxiques et une susceptibilité accrue due à la maladie qui évolue sont les facteurs dont il faut tenir compte lors qu'on évalue le risque émétique chez un patient. [73]

On estime que 45% à 61% des patients cancéreux vont ressentir des nausées et des vomissements chimio-induits. Un contrôle antiémétique insuffisant peut amener les patients à arrêter leur traitement et ainsi influencer défavorablement le pronostic de guérison. [74]

a. Physiopathologie des vomissements [73]

Le mécanisme du vomissement n'est pas encore bien connu mais on va initialement retrouver un stimulus émétique qui va être détecté par des récepteurs situés au niveau du tube digestif ou du système nerveux central. Plusieurs stimuli sont connus pour induire le vomissement : les mouvements, la grossesse, certaines classes de médicaments, la douleur, l'anxiété, l'obstruction intestinale ou l'augmentation de la pression intracrânienne par exemple.

Lorsque les récepteurs au niveau du tube digestif détectent des toxines, une réponse appropriée sera mise en place. Dans un premier temps, les nausées auront pour but de prévenir une consommation ultérieure puis la diminution de la motilité gastrique va limiter la toxine à l'estomac et réduire son absorption. Enfin, le vomissement permet d'évacuer les toxines ingérées.

Les toxines peuvent également être détectées par des récepteurs localisés dans le système nerveux central. Il s'agit du mécanisme de protection de dernier ressort qui conduit également à la réponse émétique.

L'induction du vomissement semble être régie par un mécanisme composé de trois parties distinctes :

- Les voies afférentes qui vont relayer les signaux de stimuli émétiques de la périphérie jusqu'au système nerveux central.
- Le complexe d'intégration centrale qui va recevoir, reconnaître et intégrer les stimuli émétiques puis orchestrer une réponse appropriée.
- Les voies efférentes vont coordonner les changements dans les organes concernés par l'acte du vomissement et les phénomènes l'accompagnant.

i. Les voies afférentes [73]

Il existe quatre régions pouvant détecter un stimulus émétique et l'appareil vestibulaire sensoriel en fait partie. On retrouve certaines cellules spécifiques au niveau du labyrinthe (oreille interne) qui servent de récepteurs aux stimuli émétiques.

Ces récepteurs vont être particulièrement sensibles aux mouvements et ainsi être à l'origine du « mal des transports ».

Certains récepteurs sont directement retrouvés au niveau de certaines régions du système nerveux central : le cortex cérébral, le système limbique et les méninges.

Cette région est responsable des nausées et vomissements chimio-induits anticipés car les récepteurs sont sensibles aux émotions comme la peur ou l'anxiété.

Ils présentent également des afférences sensorielles (vue, odorat, goût) qui sont à l'origine de l'aversion qu'on peut ressentir pour certaines odeurs ou goûts.

La zone gâchette chémoréceptrice (CTZ : Chemoreceptor Trigger-Zone) joue un rôle majeur dans le phénomène du vomissement. Elle est située dans l'area postrema sous le plancher du quatrième ventricule, dans le tronc cérébral.

Malgré sa localisation en dehors de la barrière hémato-encéphalique, elle peut détecter des stimuli émétiques présents dans le liquide cérébro-spinal par une membrane perméable.

La CTZ est également capable de détecter des agents émétisants (exogènes ou endogènes) présents dans circulation sanguine car des capillaires sinusoidaux fenêtrés lui donnent accès directement aux composants du sang.

Ses récepteurs peuvent être activés par la périphérie qui envoie des stimuli (principalement depuis le pharynx et le tube gastro-intestinal) par les nerfs vagues et splanchniques.

Les voies périphériques sont composées du tractus gastro-intestinal (présentant des mécanorécepteurs et des chimiorécepteurs), des séreuses et des viscères (tête et cou, thorax, abdomen, pelvis) présentant des mécanorécepteurs.

Les récepteurs présents dans ces voies sont capables de détecter des stimuli d'origines diverses :

- Un étirement mécanique : stase gastrique, gastroparésie, constipation, occlusion intestinale...
- Des lésions de la muqueuse gastro-intestinale dues à des métastases ou des reflux gastro-œsophagiens par exemple.
- Suite à la chimiothérapie ou la radiothérapie.
- La toux ou un encombrement trachéo-bronchique.
- Des pathologies médiastinales ou de la sphère ORL.

ii. Le complexe d'intégration centrale [73]

Le centre du vomissement est représenté par des interactions complexes entre le noyau du tractus solitaire (NTS), la formation réticulaire parvicellulaire (PRCF) et des noyaux moteurs viscéro-somatiques.

Les différents noyaux effecteurs pourraient agir de concert pour induire une réponse émétique lorsqu'un seuil d'activation est atteint.

iii. Les voies efférentes [73]

Les impulsions efférentes circulent jusqu'aux organes par les nerfs hypoglossaux, glossopharyngés et le trijumeau (innervant la bouche et le pharynx), par le nerf vague (pharynx, voies respiratoires et tube gastro-intestinal), du centre respiratoire jusqu'aux nerfs splanchniques et intercostaux et au travers de voies efférentes sympathiques (tubes gastro-intestinal).

L'activation de ces voies entraîne une modification de la motilité gastro-intestinale accompagnée d'une vasoconstriction, des sueurs froides, une hypersialorrhée, une diminution de la fréquence cardiaque, une hypotension et une augmentation de la fréquence respiratoire.

La première phase du mécanisme du vomissement correspond aux nausées. Il s'agit d'une prise de conscience du besoin de vomir avec diminution du tonus gastrique et inhibition du péristaltisme accompagnée de la contraction du duodénum entraînant le reflux du contenu intestinal dans l'estomac (phase de pré-éjection).

Elles sont suivies d'un haut-le-cœur correspondant à des mouvements synchronisés du diaphragme, des muscles respiratoires et abdominaux face à une glotte fermée et coïncidant avec une relaxation du sphincter œsophagien.

La dernière phase correspond au vomissement (expulsion du contenu gastrique) qui se fait par la contraction des muscles abdominaux et du diaphragme en coordination avec l'ouverture du cardia et la relaxation du sphincter œsophagien supérieur (phase d'éjection).

b. Les nausées et vomissements chimio-induits [73,75]

Les structures impliquées dans le mécanisme du vomissement présentent des récepteurs sensibles à divers neurotransmetteurs (Tableau n°5).

	Récepteurs
Centre du vomissement	Histaminergiques (H ₁), muscariniques, Sérotoninergiques (5HT ₃), morphiniques (μ)
Zone gâchette chémoréceptrice (CTZ)	Dopaminergiques, Sérotoninergiques (5HT ₃), de la substance P (neurokinine 1 : NK1)
Appareil vestibulaire sensoriel	Histaminergiques (H ₁), muscariniques
Cortex et système limbique	Histaminergiques (H ₁), muscariniques
Tractus gastro-intestinal	Dopaminergiques (D ₂), Sérotoninergiques (5HT ₃)

Tableau n°5 : rôle des neurotransmetteurs dans l'activation des différentes voies responsables du vomissement. [75]

i. Les neurotransmetteurs [73,75,76]

→ **La sérotonine (5HT)**

La sérotonine (5HT) constitue le médiateur principal de la phase aiguë ou précoce des vomissements induits par la chimiothérapie.

Les agents chimiothérapeutiques activent, selon un mécanisme imparfaitement décrit, la voie de biosynthèse de la sérotonine dans les cellules entérochromaffines du tractus gastro-intestinal. Puis, la sérotonine est excrétée par un mécanisme calcium – dépendant et va activer les récepteurs des fibres vagales afférentes le système nerveux central pour produire le vomissement. (Figure n°32).

Des récepteurs 5HT₃ ont été mis en évidence au niveau de la zone gâchette chémoréceptrice (CTZ), du noyau du tractus solitaire (centre de vomissement) et d'autres noyaux situés à proximité du noyau dorsal du pneumogastrique et du trijumeau.

Au-delà de cette phase aiguë, la sérotonine ne semble pas jouer un rôle majeur dans les vomissements retardés observés 24 heures après l'administration de la chimiothérapie. Ceci est vérifié par le fait que les vomissements retardés répondent très mal aux antagonistes de la sérotonine.

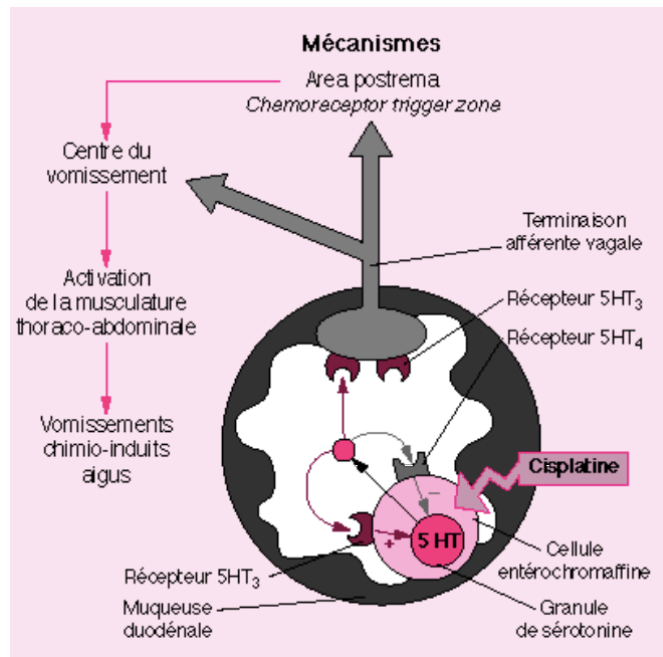


Figure n°32 : mécanisme d'apparition des vomissements aigus suite à l'administration de Cisplatine. [76]

➔ **La substance P** (neurokinine 1 : NK1)

La substance P appartient à la famille des neuropeptides dits tachykinines. On peut la localiser aux mêmes régions que la sérotonine (les cellules chromaffines du tube digestif). Elle peut traverser la barrière hémato-encéphalique, ce qui laisse supposer une action centrale alors que sa synthèse se fait en périphérie. Les récepteurs à la substance P sont retrouvés dans la zone gâchette chémoréceptrice (CTZ), le noyau du tractus solitaire et le tractus gastro-intestinal.

Une chimiothérapie hautement émétisante affecte le centre du vomissement à travers deux voies :

- La voie centrale principalement médiée par la substance P agissant sur les récepteurs à la neurokinine (majoritairement concentrés dans le centre du vomissement). Cette voie est associée aux nausées et vomissements chimio-induits aigus et retardés.
- La voie périphérique principalement médiée par la sérotonine agissant sur les récepteurs 5HT₃ (majoritairement localisés dans le tractus gastro-intestinal). Cette voie est principalement associée aux nausées et vomissements chimio-induits (CINV) aigus.

Ainsi, l'intensité émétique est maximale dans les 24 heures (phase aigüe) car elle est médiée par la sérotonine et la substance P. Suite à celle-ci, la substance P va induire une seconde phase distincte (retardée).

Tous les médicaments cytotoxiques peuvent induire des nausées et des vomissements mais à des degrés différents. Leur risque émétique dépend de la dose, de la voie d'administration, de la vitesse d'administration, et de la durée d'administration.

Les recommandations du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) reprennent la classification de Grunberg qui divise les agents cytostatiques en quatre niveaux selon le pourcentage de patients ne recevant pas de prophylaxie antiémétique et qui subissent un épisode de vomissements aigus (Annexe n°1).

→ **Les anti-dopaminergiques (D₂)**

L'Halopéridol est un neuroleptique de la famille des butyrophénones. Ses propriétés antiémétiques sont dues au blocage des récepteurs à la dopamine au niveau de la zone gâchette chémoréceptrice (CTZ).

Il est indiqué pour la prise en charge des nausées et vomissements induits par la radiothérapie. [77]

La Dompéridone est un dérivé benzimidazoline, chimiquement proche des butyrophénones, avec une action antiémétique semblable à celles du Métoclopramide (à faibles doses). Il agit probablement par antagonisme au niveau des récepteurs périphériques à la dopamine et par stimulation de la motilité gastrique.

Il passe très peu la barrière hémato-encéphalique donc son action est principalement périphérique et il a, de ce fait, peu d'effets secondaires sur le système nerveux central. [78]

Le Métoclopramide entraîne le blocage des récepteurs dopaminergiques périphériques et ceux présents au niveau de la zone gâchette chémoréceptrice (CTZ). Lorsqu'il est utilisé à des doses élevées, il agit également comme antagoniste des récepteurs sérotoninergiques (5HT₃). [79]

→ **Les corticostéroïdes**

L'effet antiémétique des corticostéroïdes serait dû à leur antagonisme spécifique des effets des substances émétiques sur la production de sérotonine et sa libération par les cellules MALT (tissu lymphoïde associé aux muqueuses).

La Dexaméthasone est utilisée en association avec les antagonistes des récepteurs de la sérotonine chez les patients soumis à une chimiothérapie hautement émétique.

→ **Les antagonistes des récepteurs de la sérotonine (5HT₃)**

Le Granisétron et l'Ondansétron ont une action périphérique (blocage du tonus du nerf vague) et une action centrale (au niveau de la zone gâchette chémoréceptrice et du centre de vomissement).

Leur mise sur le marché représente une avancée significative dans la thérapie antiémétique et sont ainsi utilisés comme des antiémétiques de première ligne.

→ **Les antagonistes des récepteurs NK1**

L'Aprépitant et le Fosaprépitant vont bloquer les récepteurs de la substance P au niveau du centre de vomissement (voie centrale). Leur mécanisme d'action est différent et complémentaire aux autres antiémétiques.

iii. Les protocoles antiémétiques [80]

L'association internationale des soins oncologiques de support (MASCC) et la société européenne d'oncologie médicale (ESMO) ont mis en place des recommandations quant à l'utilisation des différentes classes d'antiémétiques en fonction du risque émétique de la chimiothérapie effectuée par le patient (Figure n°33).

Selon les recommandations MASCC/ESMO 2013¹ :
Nausées et vomissements chimio-induits (NVCI) aigus

Niveau de risque émétique	Antiémétiques associés
Chimiothérapies hautement émétisantes	sétrons (5HT ₃) + Dexaméthasone (DEX) + aprépitant (APR) ou fosaprépitant (FOS)
Chimiothérapies moyennement émétisante associant anthracycline + cyclophosphamide	5HT ₃ + DEX + APR ou FOS
Autres chimiothérapies moyennement émétisantes	Palonosétron + DEX

Nausées et vomissements chimio-induits (NVCI) retardés

Niveau de risque émétique	Antiémétiques associés
Chimiothérapies hautement émétisantes	DEX + APR (ou DEX seul si fosaprépitant administré à J1)
Chimiothérapies moyennement associant anthracycline + cyclophosphamide	APR (ou absence de traitement si fosaprépitant administré à J1)
Autres chimiothérapies moyennement émétisantes	DEX

Les recommandations nationales AFSOS 2013² ne différencient pas les chimiothérapies moyennement émétisantes (comprenant ou non anthracycline + cyclophosphamide) et recommandent :

NVCI aigus

Niveau de risque émétique	Antiémétiques associés
Chimiothérapies hautement émétisantes	5HT ₃ + DEX + APR ou FOS
Chimiothérapies moyennement émétisante	5HT ₃ + DEX + APR ou FOS

NVCI retardés

Niveau de risque émétique	Antiémétiques associés
Chimiothérapies hautement émétisantes	APR + DEX
Chimiothérapies moyennement émétisante	APR

Figure n°33 : associations d'antiémétiques en fonction des recommandations de la MASCC et SMO. [80]

Les nausées et vomissements anticipés surviennent dans la journée qui précède une nouvelle cure de chimiothérapie ou lors de l'arrivée du malade à l'hôpital.

Des facteurs visuels, auditifs ou olfactifs vont être des déclencheurs de ces symptômes qui s'observent chez 20% à 40% des patients ayant déjà subi une ou plusieurs cures de chimiothérapie.

Ces nausées et vomissements d'anticipation représentent à la fois l'appréhension et le refus implicite de la chimiothérapie. Leur gravité tient du fait qu'une fois établie, leur traitement est particulièrement difficile.

Les benzodiazépines à demi-vie courte (comme l'Alprazolam par exemple) peuvent être utilisés dans la prophylaxie de ces nausées et vomissements anticipés.

c. Le potentiel antiémétique des cannabinoïdes

Afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance des traitements à base de cannabis dans la prise en charge des nausées et vomissements chimio-induits chez l'adulte atteint de cancer, l'équipe de *Smith et al.* [81] a identifié et récolté des informations issues d'études menées entre 1975 et 1991.

Ainsi, vingt-trois essais aléatoires contrôlés comparant les traitements à base de cannabis à un placebo ou à des antiémétiques standard chez l'adulte effectuant une chimiothérapie ont été examinés.

Les patients traités par des cannabinoïdes ont déclaré moins de nausées et/ou de vomissements par rapport à ceux traités par le placebo.

Les patients recevant les cannabinoïdes présentent plus de chances de se retirer de l'étude à cause des effets indésirables ressentis. À contrario, par rapport au groupe de patients traités par un placebo, les patients recevant des cannabinoïdes rapportaient une plus grande efficacité de leur traitement.

Les patients ont déclaré avoir une préférence pour les traitements à base de cannabis par rapport au placebo. Ceci peut être expliqué par le fait qu'ils ressentaient une sensation de « planer » lorsqu'ils prenaient des cannabinoïdes.

Les traitements à base de cannabis ont été comparés à la Prochlorpérazine n'étant pas commercialisée en France mais qui est disponible dans d'autres pays à différentes indications dont les nausées et vomissements par son antagonisme des récepteurs dopaminergiques (D₂). La proportion des patients n'ayant pas ressenti des nausées et/ou des vomissements est équivalente entre le groupe recevant les cannabinoïdes et le groupe recevant la Prochlorpérazine.

Les patients avaient plus de chances de se retirer des essais à cause des effets indésirables ressentis lorsqu'ils étaient traités par les cannabinoïdes. Les vertiges, l'euphorie, la sensation de « planer » et la sédation étaient les effets indésirables les plus fréquemment ressentis.

Lorsqu'on demandait aux patients quel traitement ils auraient préféré utiliser par la suite, leur choix allait plutôt vers les traitements à base de cannabis.

Grâce aux informations récoltées, l'équipe de *Smith et al.* en a conclu que les cannabinoïdes peuvent être utilisés comme traitement complémentaire aux antiémétiques standards chez des patients effectuant des chimiothérapies ayant un risque émétique élevé ou modéré et qui seraient réfractaires aux thérapies préexistantes.

Ces résultats sont similaires à ceux retrouvés dans la revue de la littérature faite par l'équipe de *Cotter et al.* [82] concernant l'efficacité et la tolérance du THC par voie orale dans la prise en charge des nausées et vomissements chimio-induits.

Dans leurs conclusions, le THC semble être plus efficace qu'un placebo. Ce n'est pas le cas lorsqu'il est comparé à l'Ondansétron.

Les effets indésirables sont plus fréquents chez les patients traités par le THC en comparaison de ceux traités par le placebo ou l'antagoniste sérotoninergique.

Les cannabinoïdes semblent avoir un grand potentiel lorsqu'ils sont utilisés en traitements adjuvants aux antiémétiques standard. Ainsi, l'ajout de médicaments à base de cannabis pourrait permettre une meilleure prise en charge des nausées et vomissements chimio-induits résultant en une amélioration de la qualité de vie des patients.

L'équipe de *Davis et al.* [83] a mené une revue de littérature concernant l'efficacité et la tolérance de la Nabilone dans la prise en charge des nausées et vomissements chimio-induits.

Dans les articles examinés, la Nabilone semble être plus efficace qu'un placebo et que la Dompéridone dans la prise en charge des nausées et vomissements chimio-induits. Lorsqu'elle est comparée au Métopropramide ou à l'Ondansétron, son efficacité est équivalente.

L'association de la Nabilone avec le Métopropramide a permis une meilleure prise en charge des nausées et vomissements chimio-induits que ces deux principes actifs sont utilisés en monothérapie. À contrario, son association avec l'Ondansétron ne semble pas plus efficace que lorsqu'on les utilise seuls.

L'efficacité de la Nabilone est similaire à celle du Dronabinol. Ceci explique que les deux cannabinoïdes possèdent des indications dans la prise en charge des nausées et vomissements chimio-induits après échec des antiémétiques standards.

Malgré le fait que l'utilisation de la Nabilone et du Dronabinol ait entraîné plus d'effets indésirables que les antiémétiques standards, les patients vont les préférer en cas de nouvelle chimiothérapie.

Ces différentes revues présentent des résultats nécessitant une confirmation par la mise en place de nouveaux essais effectués en double aveugle, chez les patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie et dont les protocoles sont composés de médicaments cytotoxiques présentant un risque émétique équivalent, afin de limiter le risque de biais.

Il est difficile de comparer les essais cliniques effectués avec des antiémétiques à cause de la variabilité des doses d'antiémétiques administrés et les voies d'administrations qui peuvent différer.

Dans certains essais, il n'est pas toujours précisé si on évalue les nausées et vomissements aigus ou retardés. S'ajoute à cela une définition peu précise du moment à partir duquel nous pouvons juger de l'efficacité des traitements antiémétiques évalués.

IV. Le traitement de l'anorexie et de la cachexie liées au cancer

Dans les cancers de l'estomac, de l'ovaire et du poumon, la prévalence de l'anorexie et de l'hypophagie dépasse 50%. Elle est quasi-constante chez les patients en phase palliative avancée et en fin d'évolution du cancer (phase terminale).

L'anorexie correspond à la perte du désir de manger résultant d'une perturbation des mécanismes périphériques et centraux contrôlant l'ingestion alimentaire.

À ces perturbations peuvent s'ajouter les complications néoplasiques propres, les traitements antinéoplasiques, une occlusion digestive, des vomissements, des stomatites...

La cachexie cancéreuse est caractérisée par un affaiblissement profond de l'organisme qui se manifeste par une perte continue de la masse musculaire et/ou du tissu adipeux, entraînant un déficit fonctionnel. Cette perte n'est pas réversible par un apport nutritionnel classique.

La pathogenèse est plurifactorielle et va inclure : l'ingestion alimentaire, des changements énergétiques et métaboliques associés à une perte accélérée de muscle et de tissu adipeux.

[84]

Aucun produit ne peut prétendre avoir une action sur l'ensemble des causes et voies impliquées, la ou les cibles d'action étant multiples.

Un médicament est considéré comme ayant un effet orexigène quand il permet d'augmenter l'appétit (critère principal). Un certain nombre de produits ont également une action anabolisante et/ou anticatabolisante, autrement dit, anticachectisante.

La prévalence d'utilisation de ces produits en cancérologie est faible mais non précisément connue. [85]

Selon les recommandations, les corticoïdes, l'acétate de mégésterol et l'acétate de médroxyprogestérone sont les médicaments orexigènes qu'on peut utiliser en cancérologie. Leur utilisation permet d'atténuer l'anorexie et la perte de poids des patients atteints de cancer (essentiellement en situation palliative) et doit se faire en tenant compte de leurs effets indésirables potentiels. [86]

Les corticoïdes agissent par stimulation centrale de l'appétit et indirectement par diminution de production de cytokines anorexiantes d'origine périphérique.

La dexaméthasone, la prednisolone, la méthylprednisolone et la méthylprednisone ont été testées pour leurs effets orexigènes, et anabolisants, toujours en situation avancée ou palliative et à des posologies variables. [85]

Les progestatifs de synthèse sont principalement utilisés dans les cancers du sein. L'effet orexigène et anabolisant pourrait s'expliquer par : un effet anti cytokines, un effet sur la différenciation des adipocytes, la possible stimulation du neuropeptide Y et la restauration du déficit en lipoprotéine lipase induit par le TNF-alpha, ce qui « protège » les adipocytes et la masse grasse de la lipolyse.

De nombreuses études randomisées, en double insu, ont montré que ces médicaments (acétate de mégésterol et acétate de médroxyprogestérone) peuvent parfois stimuler l'appétit et entraîner une prise de poids (prédominant sur le tissu graisseux).[86]

Leurs modalités optimales d'utilisation ne sont pas connues et doivent faire l'objet d'évaluation dans le cadre d'essais thérapeutique. [86]

Les cannabinoïdes pourraient être une alternative thérapeutique intéressante dans les soins palliatifs où l'on cherche à améliorer la qualité de vie des patients présentant une pathologie évolutive ou terminale mettant en jeu leur pronostic vital.

En effet, les soins palliatifs ont pour but de prendre en charge les symptômes (comme les douleurs par exemple) tout en considérant la souffrance psychique, sociale et spirituelle des patients.

Les symptômes les plus fréquents et les plus pénibles pour les patients, en soins palliatifs pendant un cancer, sont : les douleurs, les nausées, le manque d'appétit, la perte poids et l'anxiété. [87]

→ **Étude clinique menée par Jatoi et al.** [88]

L'équipe de *Jatoi et al.* a mené une étude prospective randomisée et en double aveugle, dans le but de déterminer si l'administration du Dronabinol en monothérapie ou associé à l'acétate de mégésterol présentait une efficacité similaire à celle de l'acétate de mégésterol administré seul, dans la prise en charge de l'anorexie liée au cancer.

Ainsi, 469 patients présentant un cancer à un stade avancé ont participé à l'étude :

- 159 patients ont reçu une monothérapie d'acétate de mégestrol (800 mg/dL)
- 152 patients ont reçu une monothérapie de Dronabinol (2,5 mg, deux fois par jour)
- 158 patients ont reçu une association d'acétate de mégestrol et de Dronabinol

Les patients inclus dans l'étude ont présenté une perte de poids d'au moins 2,27 kg (5 pounds) pendant deux mois et/ou une prise alimentaire journalière de moins de 20 calories par kilogramme de poids corporel.

Les patients ont poursuivi leur traitement jusqu'à ce que l'équipe médicale le considère bénéfique pour eux ou jusqu'à ce que des effets indésirables entraînent leur retrait de l'étude.

L'amélioration de l'appétit et la prise de poids sont évalués par un questionnaire spécifique (NCCTG : North Central Cancer Treatment Group) validé auparavant. Les données sont recueillies au début de l'étude, puis de manière hebdomadaire pendant quatre semaines et, enfin, mensuellement.

Les patients traités par l'acétate de mégestrol ont présenté une amélioration de l'appétit et une prise de poids plus importantes (75% pour l'appétit et 11% pour la prise de poids) par rapport aux patients recevant le Dronabinol (49% pour l'appétit et 3% pour la prise de poids).

Dans le groupe traité par l'association de ces deux traitements, on n'a pas retrouvé de différence significative dans la prise de poids ou l'amélioration de l'appétit, par rapport à la monothérapie par acétate de mégestrol. (Figure n°34)

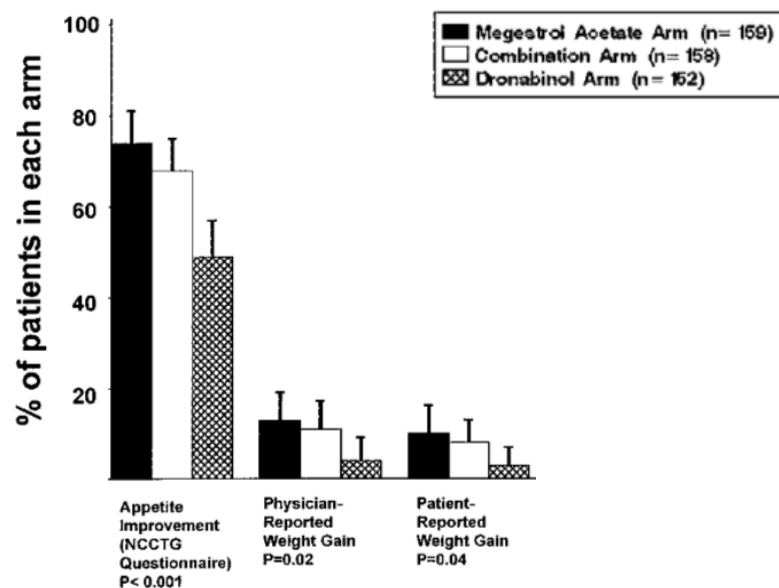


Figure n°34 : évolution de l'appétit et de la prise de poids chez les patients de chaque groupe distinct de l'essai. [88]

Cette étude a mis en évidence l'efficacité supérieure de l'acétate de mégestrol par rapport au Dronabinol dans la prise en charge de l'anorexie chez des patients présentant un cancer à un stade élevé. Les résultats ont également montré que l'association de ces deux traitements n'apporterait pas de bénéfices supplémentaires.

→ **Étude clinique menée par Strasser et al.** [89]

Dans cet essai multicentrique de phase III, aléatoire, mené en double aveugle et contrôlé par un placebo, on procède à la comparaison des effets d'un extrait de cannabis, du THC (delta-9-tétrahydrocannabinol) et d'un placebo sur l'appétit et la qualité de vie des patients présentant un syndrome d'anorexie – cachexie induit par le cancer (CACS : cancer-related anorexia-cachexia syndrome).

Les patients participant à cette étude présentent un cancer à un stade avancé, un syndrome d'anorexie – cachexie induit par le cancer (CACS) et une perte de poids (d'au moins 5% dans les six mois). Ainsi, de manière aléatoire, 164 patients ont reçu par voie orale, deux fois par jour et sur une durée de six semaines :

- Un extrait standardisé de cannabis contenant 2,5 mg de THC et 1 mg de cannabidiol (66 patients)
- Du THC dosé à 2,5 mg (65 patients)
- Un placebo (33 patients)

Pendant l'étude, l'appétit, l'humeur et les nausées étaient évaluées quotidiennement par l'utilisation d'une Échelle Visuelle Analogique (VAS : Visual Analog Scale) permettant une auto-évaluation de ces paramètres par les patients.

La qualité de vie est évaluée grâce à l'auto-questionnaire QLQ-C30.

La toxicité liée au traitement par les cannabinoïdes est évaluée toutes les deux semaines.

Les résultats ne montrent pas de différences significatives entre les trois traitements, concernant l'appétit, la qualité de vie ou la toxicité liée aux cannabinoïdes.

Ainsi, l'augmentation de l'appétit est de 73% chez les patients traités par l'extrait de cannabis, de 58% pour le groupe recevant THC et de 69% lorsqu'ils ont utilisé le placebo.

Aux doses utilisées dans l'étude, les cannabinoïdes semblent être bien tolérés.

→ **Revue de la littérature par Badowski et al.** [74]

Le Dronabinol est indiqué dans le traitement de la perte de poids et d'appétit associés au SIDA. Cependant, une indication dans la prise en charge de l'anorexie et de la perte de poids liées au cancer, n'est pas encore établie.

Cette revue a pour but de présenter des informations disponibles actuellement, en faveur d'une utilisation du Dronabinol dans la prise en charge de l'anorexie et de la perte de poids chez les patients séropositifs et présentant un cancer.

La pathogénicité complexe de la cachexie cancéreuse est à l'origine de la multiplicité des définitions existant dans les différents articles. Ceci complique l'interprétation et la comparaison des résultats obtenus.

L'utilisation du Dronabinol semble être une alternative de traitement possible chez les patients souffrant d'anorexie et/ou d'une perte de poids liée au SIDA ou au cancer.

→ **Étude clinique menée par *Brisbois et al.* [90]**

Cette étude cherche à déterminer si l'utilisation du Δ^9 -THC peut améliorer le goût et l'odorat (perception chimiosensorielle), l'appétit, l'apport calorique et la qualité de vie chez des patients cancéreux souffrant d'altérations chimiosensorielles.

Les 21 patients participant à cette étude souffrent d'un cancer à un stade avancé avec un faible appétit et des altérations chimiosensorielles. On leur administre, en double aveugle, du THC (sous forme de capsules de Marinol[®] : Dronabinol) ou des capsules contenant un placebo deux fois par jour pendant 18 jours.

Les patients traités par le THC présentent une amélioration de la perception chimiosensorielle (73% d'entre eux) et la nourriture semble « avoir meilleur goût » (55% d'entre eux) par rapport au groupe recevant le placebo.

Le traitement par THC semble avoir amélioré l'appétit des patients (64%) car on observe une augmentation de la quantité de calories consommées (73% des patients) par rapport au placebo.

L'augmentation de la prise alimentaire par le THC serait le résultat de la stimulation de la voie de récompense orosensorielle aboutissant à une augmentation de la motivation à manger des aliments riches énergétiquement et améliorant le plaisir de s'alimenter. En effet, les récepteurs CB1 sont retrouvés dans les régions du cerveau liées à la récompense et dans l'épithélium olfactif ; ce qui serait à l'origine de leur rôle dans la transmission périphérique de l'odorat voire dans la fonction gustative.

La qualité de vie semble également être meilleure pour les patients traités par le THC. En effet, leur traitement a permis une augmentation de la qualité de leur sommeil et ils se sentent plus détendus.

Ces résultats montrent que le THC semble être une alternative thérapeutique intéressante pour prévenir les altérations chimiosensorielles. Il permet également d'améliorer le plaisir de s'alimenter des patients atteints d'un cancer.

Des études supplémentaires sont nécessaires afin de préciser l'intérêt que pourrait avoir le THC dans la prise en charge des altérations chimiosensorielles sachant qu'actuellement il n'existe aucun traitement.

Une utilisation d'orexigènes peut être proposée après échec des mesures diététiques (adaptation et enrichissement de l'alimentation, etc.) et insuffisance ou échec des compléments nutritionnels oraux dans le but d'améliorer les symptômes gênant le patient (manque d'appétit, angoisse concernant la perte de poids). C'est le cas pour l'acétate de mégestrol et, à un moindre degré, pour l'acétate de médroxyprogestérone.

Dans les recommandations, il est indiqué que l'utilisation des corticoïdes doit se faire avec prudence et sur une courte durée, du fait de leurs effets secondaires.

Les cannabinoïdes semblent être bien tolérés dans les essais cliniques mais leur efficacité n'a pas encore été clairement établie.

Les résultats encourageants de *Brisbois et al.* montrent qu'il existe des possibilités thérapeutiques pour les cannabinoïdes qui ne sont pas suffisamment explorées.

CONCLUSION

Les effets analgésiques des cannabinoïdes ont été démontrés dans la littérature grâce à des essais menés auprès de patients souffrant de diverses affections telles que la sclérose en plaques ou le diabète.

Lorsqu'on s'intéresse à la douleur cancéreuse, on retrouve principalement des études précliniques menées chez l'animal. Ceci peut être lié au fait que le cancer soit une maladie évolutive et que les douleurs entraînées soient d'origines diverses.

Les traitements actuellement proposés aux patients ne permettent pas une prise en charge optimale de leurs douleurs.

Les cannabinoïdes présentent une alternative intéressante car leur mode d'action diffère des traitements déjà disponibles et ils semblent avoir une action complémentaire avec ceux-ci.

Actuellement, lorsqu'un patient effectue une chimiothérapie à risque élevé émétique, il sera traité par l'association d'un antagoniste des récepteurs 5HT₃, un antagoniste des récepteurs NK1 et la dexaméthasone.

Cependant, si le patient ne répond pas très bien à cette association d'antiémétiques, les antagonistes dopaminergiques (Métoclopramide, Dompéridone ou Halopéridol) pourront être ajoutés dans la prophylaxie antiémétique.

Les cannabinoïdes sont recommandés dans l'utilisation de la prise en charge des nausées et vomissements chimio-induits chez les patients réfractaires aux antiémétiques standards. Ceci peut être justifié par leur mode d'action unique.

Les cannabinoïdes ne semblent pas être très efficaces chez les patients présentant une anorexie et/ou une cachexie liée au cancer.

Cependant, c'est une classe thérapeutique qui semble plutôt bien tolérée lors des essais cliniques. Des études sont nécessaires afin de mieux comprendre leur mécanisme d'action à ce niveau mais, face aux corticoïdes et aux progestatifs de synthèse qui présentent de nombreuses contre-indications, ils pourraient servir d'alternative plus sûre.

La variabilité des résultats retrouvés dans les études présentées, pourrait être due à l'hétérogénéité des types et des stades de tumeurs présentés par les patients inclus.

De la même manière, lorsque les études s'intéressent à l'impact des nausées ou de l'anorexie sur la qualité de vie des patients, les résultats peuvent être très différents en fonction du patient car ce sont des notions subjectives qui sont difficilement quantifiables.

Annexe n°1 : Classification des médicaments cytotoxiques en fonction de leurs risques émétiques.

Haut risque émétique (> 90%)	AC (anthracycline + cyclophosphamide) Altretamine Carmustine > 250mg/m2 Cisplatine >ou = 50mg/m2 Cyclophosphamide > 1500mg/m2 Dacarbazine Mechlorethamine Procarbazine (oral) Streptozocine
Risque émétique modéré (30-90%)	Aldesleukin > 12-15 MU/m2 Amifostine >300mg/m2 Arsenic trioxide Azacitidine Busulfan>4mg/j Carboplatine Carmustine ≤ 250mg/m2 Cisplatine <50mg/m2 Cyclophosphamide < 1500mg/m2 Cyclophosphamide oral Cytarabine > 1g/m2 Dactinomycine Daunorubicine Doxorubicine Epirubicine Etoposide oral Idarubicine Ifosfamide Irinotécan Lomustine Melphalan > 50mg/m2 Methotrexate 250mg à 1000mg/m2 Oxaliplatine > 75mg/m2 Témozolomide oral Vinorelbine oral
Risqué émétique bas (10-30%)	Amifostine ≤ 300mg Bexarotene Capecitabine Cetuximab Cytarabine (100-200mg/m2) Docetaxel Doxorubicine liposomal

	<p>Etoposide 5-fluorouracil Gemcitabine Méthotrexate > 50mg/m2 < 250mg/m2 Mitomycine Mitoxantrone Paclitaxel Permetrexed Topotecan</p>
Risque émétique minimal (<10%)	<p>Alemtuzumab Alpha interferon Asparaginase Bevacizumab Bleomycine Bortezomib Busulfan Chlorambucil oral Cladribine Decitabine Denileukin diftitox Dasatinib Dexrazoxane Erlotinib Fludarabine Gefitinib Gemtuzumab ozogamicin Hydroxyurea (oral) Lenalidomide Melphalan (oral faibles doses) Methotrexate ≤ 50mg/m2 Nelarabine Pentostatin Rituximab Sorafenib Sunitinib Thalidomide Thioguanine (oral) Trastuzumab Valrubicin Vinblastine Vincristine Vinorelbine</p>

BIBLIOGRAPHIE

1. Backes M. Cannabis médicinal Ce qu'il faut savoir... Hugo et Cie. Paris; 2017. 272 p.
2. Booth M. Cannabis : A History. Bantam Book. London; 2003.
3. Beaulieu P, Rice ASC. Pharmacologie des dérivés cannabinoïdes : applications au traitement de la douleur ? Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. 1 juin 2002;21(6):493-508.
4. Convention unique sur les stupéfiants [Internet]. [cité 24 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.unodc.org/unodc/fr/treaties/single-convention.html>
5. Universalis E. URTICALES [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cité 24 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.universalis.fr/encyclopedie/urticales/>
6. Vladimir-Knežević S, Blažeković B, Bival Štefan M, Kindl M. Phytochemical Aspects and Therapeutic Perspective of Cannabinoids in Cancer Treatment. In 2017.
7. Les trichomes du cannabis | Blog Philosopher Seeds [Internet]. [cité 24 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.philosopherseeds.com/blog/fr/trichomes-cannabis/>
8. Zavřelová L. Cannabis Extractions: The Complete Guide [Internet]. Welcome to Harmony. 2017 [cité 24 sept 2018]. Disponible sur: <https://medium.com/meetharmony/cannabis-extractions-the-complete-guide-151edb382d65>
9. Critical Kush Marijuana Cannabis Hash - Canadian Dispensary -Buy Here [Internet]. Isle of Marijuana. [cité 25 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.isleofmarijuana.com/product/critical-kush-hash/>
10. Concentrés et Extraits de Cannabis : Une Présentation Rapide - Royal Queen Seeds - RQS Blog [Internet]. [cité 24 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.royalqueenseeds.fr/blog-concentres-et-extraits-de-cannabis-une-presentation-rapide-n225>
11. Keif Dry Sift Pollen Bestcoffeeshopamsterdam bestkeifbest [Internet]. [cité 25 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.bestfriendsamsterdam.com/news/what-is-keif/>
12. Jenison D. How is BHO Made? [Internet]. [cité 24 sept 2018]. Disponible sur: <https://prohbtd.com/how-is-bho-made>
13. Le portail des fluides supercritiques - Que signifie supercritique ? A quoi cela sert ? [Internet]. [cité 24 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.portail-fluides-supercritiques.com/Fluides-supercritiques.55.0.html>
14. Kano M. Control of synaptic function by endocannabinoid-mediated retrograde signaling. Proc Jpn Acad, Ser B. 31 juill 2014;90(7):235-50.
15. Hazekamp A, Fishedick JT, Díez ML, Lubbe A, Ruhaak RL. 3.24 - Chemistry of Cannabis. In: Liu H-W (Ben), Mander L, éditeurs. Comprehensive Natural Products II [Internet]. Oxford: Elsevier; 2010 [cité 25 sept 2018]. p. 1033-84. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780080453828000915>
16. Récepteurs couplés aux protéines G [Internet]. [cité 26 sept 2018]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/58->
17. Console-Bram L, Marcu J, Abood ME. Cannabinoid receptors: nomenclature and pharmacological principles. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2 juill 2012;38(1):4-15.
18. Pertwee RG. The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: an overview. International Journal of Obesity. avr 2006;30(S1):S13-8.
19. Svizenska I, Dubovy P, Sulcova A. Cannabinoid receptors 1 and 2 (CB1 and CB2), their distribution, ligands and functional involvement in nervous system structures — A short review. Pharmacology Biochemistry and Behavior. oct 2008;90(4):501-11.
20. Système endocannabinoïde et cannabinoïdes exogènes - PDF [Internet]. [cité 28 sept 2018]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/20918107-Systeme-endocannabinoide-et->

cannabinoides-exogenes.html

21. Maccarrone M, Bab I, Bíró T, Cabral GA, Dey SK, Di Marzo V, et al. Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends Pharmacol Sci.* mai 2015;36(5):277-96.
22. Venance L, Maldonado R, Manzoni O. Le système endocannabinoïde central. *M/S Médecine sciences* [ISSN papier : 0767-0974 ; ISSN numérique : 1958-5381], 2004, Vol 20, N° 1; p 45-53 [Internet]. 2004 [cité 28 sept 2018]; Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/5133>
23. Russo EB. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol.* août 2011;163(7):1344-64.
24. De Meijer E. *Handbook of Cannabis.* Oxford : Oxford University Press. 2014.
25. Manna Molecular. Forms of Cannabis Intake [Internet]. [cité 29 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.mannamolecular.com/2016/09/forms-of-cannabis-intake/>
26. Queensland Government. Clinical guidance: for the use of medicinal cannabis products in Queensland, August 2018. 2018;22.
27. A Train Education. Dosage and Administration of Medical Cannabis | Cannabis (Marijuana) for Medical Use [Internet]. [cité 29 sept 2018]. Disponible sur: https://www.atrainceu.com/course-module-short-view/1864531-105_marijuana-for-medical-use-module-06
28. United Patients Group. What are the best and healthiest ways to consume medical cannabis? [Internet]. United Patients Group. 2016 [cité 29 sept 2018]. Disponible sur: <https://unitedpatientsgroup.com/resources/methods-of-consumption>
29. FJ. Fumer un joint, combien ça va vous coûter ? [Internet]. OpenMinded. [cité 29 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.opnminded.com/2018/01/08/fumer-joint-combien-ca-va-couter.html>
30. Watcher T. Les avantages de la vaporisation - LesVapos [Internet]. Vaporisateurs pour cannabis, herbes séchées et concentrés. 2016 [cité 29 sept 2018]. Disponible sur: <https://vaporisateurcannabis.fr/avantages-de-vaporisation/>
31. Organic and Healthy. New Cannabis Capsule is SO Powerful It's Going to Completely Replace ALL Pain Killers [Internet]. Natural Blaze. 2016 [cité 29 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.naturalblaze.com/2016/12/new-cannabis-capsule-powerful-replace-all-pain-killers.html>
32. MaryJane L+. Stop by @Evergreen_Meds today (12/10) for a FREE SAMPLE of our Almond Bliss bar and Deluxe Nut Mix - 50mg THC each! [Internet]. @LaurieMaryJane. 2014T08:25 [cité 29 sept 2018]. Disponible sur: <https://twitter.com/LaurieMaryJane/status/542716843363147776>
33. VCC Brands. CBD Balance One 1:1 Tincture [Internet]. VCC Brands. [cité 29 sept 2018]. Disponible sur: <https://vccbrands.com/product/cbd-balance-one-1-1-tincture-2/>
34. GreenDoorWest. Transdermal Patch - THC Sativa [Internet]. GreenDoorWest.com. [cité 29 sept 2018]. Disponible sur: <https://greendoorwest.com/products/marys-medicinals-transdermal-patch-thc-sativa>
35. Bedrocan International. Cannabis Brands [Internet]. Bedrocan - beyond pioneering. [cité 29 sept 2018]. Disponible sur: <https://bedrocan.com/products-services/scientists/cannabis-brands/>
36. Ministerie van Volksgezondheid W en S. Doctors and pharmacists - The Office of Medicinal Cannabis [Internet]. 2017 [cité 29 sept 2018]. Disponible sur: <https://english.cannabisbureau.nl/doctor-and-pharmacists>
37. Michka. *Se soigner avec le cannabis.* Mama. Paris; 2017. 213 p.
38. Décret n° 2013-473 du 5 juin 2013 modifiant en ce qui concerne les spécialités pharmaceutiques les dispositions de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique relatives

- à l'interdiction d'opérations portant sur le cannabis ou ses dérivés. 2013-473 juin 5, 2013.
39. Search FABP| P. Find A Bayer Product | Product Search [Internet]. [cité 29 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.bayer.ca/en/products/product-search-a-to-z/>
 40. Haute Autorité de Santé - SATIVEX (delta-9-tétrahydrocannabinol/cannabidiol), analgésique [Internet]. [cité 30 sept 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1775578/fr/sativex-delta-9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol-analgesique
 41. Sativex - Utilisations, Effets secondaires, Interactions - canoe.ca [Internet]. [cité 29 sept 2018]. Disponible sur: <https://sante.canoe.ca/drug/getdrug/sativex>
 42. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 30 sept 2018]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0242579.htm>
 43. Bernard A. Sativex : histoire d'un blocage à la française [Internet]. Newsweed. 2017 [cité 30 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.newsweed.fr/sativex-histoire-blocage-francaise/>
 44. AbbVie Inc. Use and Important Safety Information | MARINOL (dronabinol) Capsules [Internet]. 2017 [cité 29 sept 2018]. Disponible sur: <http://marinol.com/patient/use-and-important-safety-information>
 45. MARINOL 2,5 mg capsule molle - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 29 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/Referentiel-des-ATU-nominatives/MARINOL-2-5-mg-capsule-molle>
 46. Ontario HIV Pharmacy Professional Specialty, Group. Medication Fact Sheets | Immunodeficiency Clinic [Internet]. 2003 [cité 30 sept 2018]. Disponible sur: <https://hivclinic.ca/patient-information/medication-fact-sheets/>
 47. Marinol - FDA prescribing information, side effects and uses [Internet]. Drugs.com. 2018 [cité 30 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.drugs.com/pro/marinol.html>
 48. Meda Pharmaceuticals Inc. Cesamet (nabilone): Treatment Information for Patients and Caregivers [Internet]. 2018 [cité 29 sept 2018]. Disponible sur: <http://cesamet.com/patient-home.asp>
 49. Meda Pharmaceuticals Inc. Cesamet - FDA prescribing information, side effects and uses [Internet]. Drugs.com. 2018 [cité 30 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.drugs.com/pro/cesamet.html>
 50. Greenwich Biosciences. EPIDIOLEX (cannabidiol) oral solution. 2018;30.
 51. Greenwich Biosciences. Now Approved | EPIDIOLEX [Internet]. EPIDIOLEX.com. 2018 [cité 29 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.epidiolex.com/>
 52. GW Pharmaceuticals plc. Epidiolex: Side Effects, Dosage & Uses [Internet]. Drugs.com. 2018 [cité 30 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.drugs.com/epidiolex.html>
 53. P. J. Epidiolex, premier médicament à base de cannabis pour traiter certaines épilepsies [Internet]. Santé sur le net. 2018 [cité 29 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.sante-sur-le-net.com/epidiolex-medicament-cannabis-epilepsies/>
 54. Cordonnier C. Epilepsie : les autorités sanitaires américaines approuvent un médicament à base de cannabis - Top Santé [Internet]. 2018 [cité 30 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.topsante.com/medecine/troubles-neurologiques/epilepsie/epilepsie-les-autorites-sanitaires-americaines-approuvent-un-medicament-a-base-de-cannabis-625487>
 55. Tran PT. La douleur en cancérologie. Caractéristiques, évaluation et traitement. J Pharm Clin. sept 2011;30(3).
 56. Institut National du Cancer. La douleur en cancérologie [Internet]. 2010 [cité 8 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-douleur-en-cancerologie>
 57. Le Bars D, Willer J-C. Physiologie de la douleur. EMC - Anesthésie-Réanimation. 1

oct 2004;1(4):227-66.

58. Rostaing-Rigattieri S, Guerin J. Douleurs cancéreuses : bonnes pratiques cliniques de prise en charge, gestions des opioïdes forts. *La Presse Médicale*. 1 mars 2014;43(3):252-62.
59. Penet É, Javerliat M, Terrier G. Prise en charge médicamenteuse de la douleur cancéreuse. *Actualités Pharmaceutiques Hospitalières*. 1 août 2011;7(27):18-30.
60. Clère Florentin. Stratégie actuelle de prise en charge des douleurs neuropathiques liées au cancer. *Médecine Palliative : Soins de Support - Accompagnement - Éthique*. 1 sept 2005;4(4):175-89.
61. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT. Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of THC:CBD Extract and THC Extract in Patients with Intractable Cancer-Related Pain. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1 févr 2010;39(2):167-79.
62. Jarlier M, Castan F, Barbieri A, Anota A, Savinac M, Azria D, et al. Analyse statistique du questionnaire EORTC-QLQ-C30 à l'aide de programmes Stata. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 1 mai 2015;63:S64-5.
63. Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, Yanagihara R, Shaiova L, Weinstein S, et al. Nabiximols for Opioid-Treated Cancer Patients With Poorly-Controlled Chronic Pain: A Randomized, Placebo-Controlled, Graded-Dose Trial. *The Journal of Pain*. 1 mai 2012;13(5):438-49.
64. Johnson JR, Lossignol D, Burnell-Nugent M, Fallon MT. An Open-Label Extension Study to Investigate the Long-Term Safety and Tolerability of THC/CBD Oromucosal Spray and Oromucosal THC Spray in Patients With Terminal Cancer-Related Pain Refractory to Strong Opioid Analgesics. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1 août 2013;46(2):207-18.
65. Villatte C, Authier N, Picard P, Marcaillou F. Douleurs aiguës et chroniques induites par les traitements médicamenteux du cancer. *Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement*. avr 2017;18(2):78-86.
66. Rahn EJ, Makriyannis A, Hohmann AG. Activation of cannabinoid CB1 and CB2 receptors suppresses neuropathic nociception evoked by the chemotherapeutic agent vincristine in rats. *Br J Pharmacol*. nov 2007;152(5):765-77.
67. Rahn EJ, Zvonok AM, Thakur GA, Khanolkar AD, Makriyannis A, Hohmann AG. Selective Activation of Cannabinoid CB2 Receptors Suppresses Neuropathic Nociception Induced by Treatment with the Chemotherapeutic Agent Paclitaxel in Rats. *J Pharmacol Exp Ther*. nov 2008;327(2):584-91.
68. VIDAL - Paclitaxel [Internet]. [cité 3 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/4403/paclitaxel/>
69. Ward SJ, McAllister SD, Kawamura R, Murase R, Neelakantan H, Walker EA. Cannabidiol inhibits paclitaxel-induced neuropathic pain through 5-HT(1A) receptors without diminishing nervous system function or chemotherapy efficacy. *Br J Pharmacol*. févr 2014;171(3):636-45.
70. Universalis E. NAUSÉES [Internet]. *Encyclopædia Universalis*. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.universalis.fr/encyclopedie/nausees/>
71. Universalis Encyclopædia. VOMISSEMENT [Internet]. *Encyclopædia Universalis*. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/vomissement/>
72. Institut National du Cancer. Nausées, vomissements, diarrhées - Nausées, vomissements, diarrhées et problèmes de bouche [Internet]. [cité 6 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Nausees-vomissements-diarrhees-et-problemes-de-bouche/Nausees-vomissements-diarrhees>
73. AFPHB (Association Francophone des Pharmaciens Hospitaliers De Belgique).

- Traitement des nausées et vomissements lors de chimiothérapies anticancéreuses. 2003.
74. Badowski ME. A review of oral cannabinoids and medical marijuana for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a focus on pharmacokinetic variability and pharmacodynamics. *Cancer Chemother Pharmacol*. sept 2017;80(3):441-9.
 75. Dr. Bennis Y. Approches pharmacologiques des vomissements [Internet]. [cité 7 mai 2019]; Pharmacologie Amiens. Disponible sur: <https://docplayer.fr/56830491-Approches-pharmacologiques-des-vomissements.html>
 76. Grelot L, Girod V. Physiopathologie des vomissements en chimiothérapie oncologique - Physiologie du réflexe émétique. *Hepato-Gastro*. 1 janv 2001;8:279-86.
 77. VIDAL - Halopéridol [Internet]. [cité 7 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/1726/haloperidol/>
 78. MOTILIUM - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 7 mai 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-bmotil01-MOTILIUM.html>
 79. PRIMÉPERAN comprimé et solution buvable - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 7 mai 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-bprimp01-PRIMPERAN-comprime-et-solution-buvable.html>
 80. HAS - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique. Haute Autorité de Santé - EMEND (aprépitant), antiémétique [Internet]. 2016 [cité 7 mai 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2755872/fr/emend-aprepitant-antiemetique
 81. Smith LA, Azariah F, Lavender VTC, Stoner NS, Bettioli S. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 12 nov 2015;(11):CD009464.
 82. Cotter J. Efficacy of Crude Marijuana and Synthetic Delta-9-Tetrahydrocannabinol as Treatment for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Systematic Literature Review. *Oncol Nurs Forum*. 1 mai 2009;36(3):345-52.
 83. Davis MP. Oral nabilone capsules in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting and pain. *Expert Opin Investig Drugs*. janv 2008;17(1):85-95.
 84. Hébrant A. La dénutrition du patient cancéreux et le danger de la supplémentation. *Onco*. 2014;8(6):1-4.
 85. Crenn P, travail 1 le groupe de. Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : orexigènes et autres médicaments anticachectisants. </data/revues/09850562/v26i4/S098505621200088X/> [Internet]. 7 déc 2012 [cité 10 mai 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/773686>
 86. Desport J, P Blanc-Vincent M, Gory-Delabaere G, Bachmann P, Beal J, Benamouzig R, et al. Standards, Options and Recommendations (SOR) for the use of appetite stimulants in oncology. Work group. Federation of the French Cancer Centres (FNCLCC). *Bulletin du cancer*. 1 mai 2000;87:315-28.
 87. Mücke M. Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 5 févr 2018;220-234.
 88. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, Mailliard JA, et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol*. 15 janv 2002;20(2):567-73.
 89. Strasser F, Luftner D, Possinger K, Ernst G, Ruhstaller T, Meissner W, et al. Comparison of Orally Administered Cannabis Extract and Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Treating Patients With Cancer-Related Anorexia-Cachexia Syndrome: A Multicenter, Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial From the Cannabis-In-

Cachexia-Study-Group. JCO. 20 juill 2006;24(21):3394-400.

90. Brisbois TD, de Kock IH, Watanabe SM, Mirhosseini M, Lamoureux DC, Chasen M, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Ann Oncol.* 1 sept 2011;22(9):2086-93.

SERMENT DE GALIEN

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

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Titre : Le potentiel thérapeutique des cannabinoïdes dans la prise en charge de la pathologie cancéreuse.

Résumé : La mise en place du troisième « Plan Cancer » a pour objectif d'assurer une prise en charge globale et personnalisée des patients. Ainsi, préserver la qualité de vie des patients souffrant d'un cancer est primordial.

Les bienfaits du cannabis, connus depuis l'Antiquité, pourraient contribuer à l'amélioration des symptômes entraînés par la pathologie cancéreuse ou par ses traitements.

Les douleurs cancéreuses ne sont pas suffisamment soulagées par les traitements disponibles actuellement. Lorsque les cannabinoïdes sont utilisés de manière concomitante aux traitements analgésiques conventionnels, ils semblent présenter une synergie d'action permettant une meilleure prise en charge de ces douleurs.

Ceci pourrait être expliqué par leur mode d'action qui diffère des classes thérapeutiques préexistantes.

Les cannabinoïdes sont recommandés dans l'utilisation de la prise en charge des nausées et vomissements chimio-induits chez les patients réfractaires aux antiémétiques standards. Ceci peut être justifié par leur mode d'action unique.

Les cannabinoïdes ne semblent pas être très efficaces chez les patients présentant une anorexie et/ou une cachexie liée au cancer mais ils pourraient servir d'alternative plus sûre que les traitements actuels.

La variabilité des résultats retrouvés dans les études présentées, pourrait être due à l'hétérogénéité des types et des stades de tumeurs présentés par les patients inclus.

Lorsque les études s'intéressent à l'impact des nausées ou de l'anorexie sur la qualité de vie des patients, les résultats peuvent être très différents en fonction du patient car ce sont des notions subjectives qui sont difficilement quantifiables.

Mots clés : cannabinoïdes, cancer, douleur, nausées, vomissements, anorexie, cachexie.