



HAL
open science

La place du cannabis thérapeutique dans les douleurs neuropathiques, enjeux et rôle du pharmacien d'officine

Benjamin Marsiano

► **To cite this version:**

Benjamin Marsiano. La place du cannabis thérapeutique dans les douleurs neuropathiques, enjeux et rôle du pharmacien d'officine. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03836505

HAL Id: dumas-03836505

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03836505>

Submitted on 2 Nov 2022

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

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



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

THÈSE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE
DEVANT LA FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE LUNDI 24 OCTOBRE 2022

PAR

M. MARSIANO Benjamin

Né le 14 janvier 1995 à Marseille

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**LA PLACE DU CANNABIS THÉRAPEUTIQUE
DANS LES DOULEURS NEUROPATHIQUES,
ENJEUX ET RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE.**

JURY :

Président : Pr PICCERELLE Philippe

Membres : Dr AKNIN Julie

Dr LAMY Édouard

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Chloé SIMON
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC M. François DEVRED
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pierre REBOUILLON M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE	Mme Mélanie VELIER
-----------------	--------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE	Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG
---------------------	-----------------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

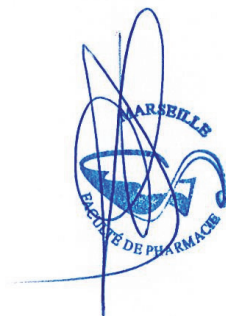
A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON M. Vincent NAIL
-----------------------------	------------------------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 13 décembre 2021



LE DOYEN
F. DIGNAT-GEORGE

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Remerciements

Tout d'abord je tiens à remercier mon président du jury, le Professeur PICCERELLE, de m'avoir accompagné et encadré durant la rédaction de cette thèse. Merci d'avoir consacré du temps pour moi.

Merci au Docteur LAMY d'avoir accepté d'être membre de mon jury, ainsi qu'au Docteur AKNIN (patronne) d'avoir pris part dans mon jury, de m'avoir consacré du temps et pour ses conseils. Merci d'être la patronne que tu es, il n'y en a pas beaucoup des comme toi.

Merci à mes parents de me supporter parce que ce n'est pas facile tous les jours, merci d'avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui et de m'avoir encouragé lors des échecs scolaires.

Merci à ma sœur et à mon beau-frère de m'avoir soutenu et de m'avoir donné un beau neveu et une belle nièce.

Merci à ma famille (tonton Bernard, Marie, David, Camille, Déborah, Jérémie, Nidhal, tatie Myriam, tatie Geo, tatie Vavie, Julien, Popo, Awa, Jonas, Lina, Mélia, Mélanie) d'avoir été là depuis le début, de m'avoir soutenu et d'avoir eu confiance en moi malgré mon si long cursus.

Merci à Walid d'être toujours là depuis 2003, tu es le grand frère que je n'ai jamais eu, merci pour tout.

Merci à la famille HABI d'avoir été là depuis 2003 aussi et de m'accueillir chez eux comme un membre de leur famille.

Merci à la famille DELAGNES pour leur soutien et leur joie à l'annonce de mes passages en année supérieur.

Merci à Chaimae, d'avoir été là pour moi et de m'avoir aidé durant ces années scolaires et pour tout plein d'autres choses.

Merci à tout mon entourage pour ces fous rires à la fac pour ce soutien en périodes d'examen et en dehors, et qui sont devenu des ami(e)s chers maintenant (Hadjer, Laurene, Manon, Kevin, Quentin, Pierre, Hélène ma binôme et Soubara), on en aura fini avec cette fac. ENFIN.

Merci à Toi Anissa d'être là et d'avoir été à mes côtés durant cette rédaction de thèse, ça n'a pas été facile de me supporter avec tous ces moments d'angoisse, mais aussi de joie et de bonheur.

Merci à Charly de m'avoir formé à sauver des vies en pharmacie même si on se languissait vivement la fin, tu vas être un vrai héros maintenant où tu pourras vraiment sauver des vies en tant qu'infirmier.

Merci à Samira pour tout ce que tu fais pour moi et merci pour cette formation quotidienne.

Merci à mes potos, Bruno et Mehdy, pour ces fous rires et ces apéros qu'on a faits ensemble.

Merci à l'équipe de la Provençale, de m'avoir formé durant 4 années, merci à l'équipe de Saint Barthélémy (Soubara, Nouhara, Nora, Hanane) et merci à l'équipe des vieux cyprès (Fahima, Julie, Kim, Sandie).

Merci à tous ceux que j'ai peut être oubliés, mais ce n'est pas volontaire de ma part, vous avez tous compter durant mes années d'études.

Une pensée et un merci à ceux qui nous ont quittés.

Sommaire

TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	12
INTRODUCTION	13
PREMIERE PARTIE : Les bases de la douleur.....	14
1. L'évolution de la prise en charge de la douleur au cours des siècles	15
2. Physiologie de la douleur	18
2.1. De la périphérie à la moelle épinière	19
2.1.1. Transduction	19
2.1.2. Transmission.....	21
2.2. De la moelle épinière au cortex cérébral	23
2.2.1. Modulation.....	23
2.2.2. Perception	24
3. Les différents types de douleur	24
3.1. Douleur aiguë	24
3.2. Douleur procédurale	24
3.3. Douleur chronique	25
3.3.1. Douleur par excès de nociception.....	25
3.3.2. Douleur neuropathique	26
3.3.3. Douleur dysfonctionnelle ou psychogène.....	26
4. Évaluation de la douleur et prise en charge conventionnelle	27
4.1. Différenciation et évaluation de la douleur.....	27
4.1.1. Échelle d'auto-évaluation de la douleur	27
4.1.1.1. L'échelle des visages	27
4.1.1.2. Le schéma corporel	28
4.1.1.3. L'échelle avec curseur	28
4.1.1.4. L'échelle verbale.....	29
4.1.1.5. L'échelle numérique	29
4.1.2. Méthode d'hétéro-évaluation.....	29
4.1.2.1. Évaluation physiologique.....	29
4.1.2.2. Évaluation comportementale.....	29
4.2. Prise en charge conventionnelle de la douleur.....	30
4.2.1. Antalgique de palier 1	30
4.2.1.1. Les antalgiques antipyrétiques	30
4.2.1.2. Les antalgiques purs.....	31
4.2.1.3. Les anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS).....	31
4.2.1.4. Les autres anti-inflammatoires	31
4.2.2. Antalgique de palier 2	32
4.2.2.1. La Codéine	32
4.2.2.2. Le Tramadol.....	32
4.2.2.3. Les médicaments opium et paracétamol	33
4.2.3. Les analgésiques de palier 3	33
4.2.3.1. La morphine	33
4.2.3.2. Les dérivés morphiniques	34
4.2.4. Traitement des douleurs neuropathiques	35
4.2.4.1. Les antiépileptiques.....	35
4.2.4.2. Les antidépresseurs	35
DEUXIEME PARTIE : Les bases du cannabis	37
1. Le cannabis et son histoire.....	38
2. Généralité de la plante	43
2.1. Botanique de <i>Cannabis sativa</i>	43

2.2.	Composition chimique.....	45
2.3.	Utilisation et voies d'administration du cannabis.....	47
2.3.1.	L'utilisation du cannabis.....	47
2.3.2.	Voies d'administration du cannabis.....	48
3.	Pharmacologie des cannabinoïdes	49
3.1.	Pharmacocinétique	49
3.2.	Le système ligand-récepteur des cannabinoïdes	51
3.2.1.	Les ligands endogènes et de synthèses.....	51
3.2.1.1.	Les endocannabinoïdes	51
3.2.1.1.1.	L'Anandamide	52
3.2.1.1.2.	2-arachidonoylglycérol	53
3.2.1.1.3.	Les autres endocannabinoïdes	53
3.2.1.2.	Les ligands de synthèses	54
3.2.2.	Les récepteurs des cannabinoïdes	55
3.2.2.1.	Les récepteurs CB ₁	55
3.2.2.1.1.	Localisation des CB ₁	55
3.2.2.1.2.	Pharmacologie des CB ₁	55
3.2.2.2.	Les récepteurs CB ₂	56
3.2.2.2.1.	Localisation des CB ₂	56
3.2.2.2.2.	Pharmacologie des CB ₂	57
3.2.2.3.	Effets obtenus après interaction avec les récepteurs cannabinoïdes	57

TROISIEME PARTIE : Le cannabis thérapeutique dans les douleurs neuropathiques et le rôle du pharmacien d'officine 58

1.	Mécanisme d'action des Cannabinoïdes dans les douleurs neuropathiques.....	59
1.1.	Au niveau supra-spinal	59
1.2.	Au niveau spinal	59
1.3.	Au niveau périphérique	60
2.	Études cliniques	62
3.	Discussion des études et témoignages	68
3.1.	Discussion	68
3.2.	Témoignage de malades	68
4.	Expérimentation menée en France	69
4.1.	Sélection des patients	70
4.2.	Prise en charge des patients	71
4.3.	Premiers résultats de l'expérimentation.....	72
5.	Le rôle du pharmacien d'officine.....	72

CONCLUSION..... 74

BIBLIOGRAPHIE..... 75

SERMENT DE GALIEN..... 78

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Voie ascendante de la transmission de la douleur	18
Figure 2 : Les différents types de fibres ascendantes.....	20
Figure 3 : Substances chimiques liées à la stimulation indirecte des nocicepteurs.....	21
Figure 4 : Schéma de la voie spinothalamique antérieur	22
Figure 5 : Schéma de la voie spinothalamique latéral	22
Figure 6 : Théorie du portillon (« Gate control »).....	24
Figure 7 : Échelle des visages	27
Figure 8 : Schéma corporel enfant	28
Figure 9 : Schéma corporel adulte	28
Figure 10 : Échelle Visuelle Analogique (EVA)	28
Figure 11 : Échelle verbale de la douleur.....	29
Figure 12 : Différentes familles de cannabis.....	43
Figure 13 : Différent plant de cannabis.....	44
Figure 14 : Fleurs de cannabis femelles et males.....	45
Figure 15 : Molécule de Δ^9 -tétrahydrocannabinolique.....	46
Figure 16 : Molécule de Cannabidiol	46
Figure 17 : Métabolisme du Δ^9 -THC.....	50
Figure 18 : Molécule d'anandamide.....	52
Figure 19 : Voie de l'anandamide	52
Figure 20 : Molécule 2-arachidonoylglycérol (2-AG)	53
Figure 21 : Pharmacologie des récepteurs CB ₁	56
Figure 22 : Localisation des récepteurs CB ₁ et CB ₂	56

INTRODUCTION

La douleur est un processus physiologique qui nous suit de notre naissance jusqu'à la fin de notre vie. Certaines personnes la tolèrent plus facilement que d'autres. Différents types de douleurs existent, plus incommodes les unes que les autres.

De tout temps la douleur a été le fondement de la recherche afin de soulager les patients les plus affectés par cette dernière. Le cannabis a été l'un des premiers thérapeutiques utilisés.

Dans cette soutenance, nous aborderons le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge d'un patient en échec thérapeutique dans le cas des douleurs neuropathiques à l'aide du cannabis thérapeutique.

Dans un premier temps nous reprendrons quelques bases sur les différents types de douleur dont la douleur neuropathique ainsi que les manières de l'évaluer et les différentes thérapeutiques conventionnelles.

Dans un second temps nous aborderons les bases du cannabis de son aspect botanique à son aspect pharmacologique.

Enfin nous nous intéresseront aux études réalisées sur la prise en charge des douleurs neuropathiques avec le cannabis thérapeutique. Aux spécialités disponibles sur le marché ainsi que le rôle du pharmacien d'officine dans prise en charge des patients.

PREMIERE PARTIE : Les bases de la douleur

1. L'évolution de la prise en charge de la douleur au cours des siècles¹

De tout temps, la douleur a fait et fait partie de notre vie. Aussi, il est intéressant de voir l'évolution au cours des siècles de la description qui est faite de la douleur permettant ainsi un meilleur diagnostic de la part du médecin puis une meilleure prise en charge.

Dans l'antiquité Gréco-Romaine le contexte de douleur est très mal connu, les hommes cherchent à l'interpréter par des interventions divines ou mythologiques. Les prêtres et les médecins sont confondus. La localisation de la douleur est le point de départ pour le diagnostic.

Faisant suite à cette époque, la médecine Égyptienne (III siècle avant J.C) très avancée pour cette période grâce à la dissection humaine. Ils prirent connaissance du réseau nerveux du corps humain.

Dans le même temps, dans la Chine ancienne, la douleur est traitée par l'acuponcture et la moxibustion (stimulation par la chaleur).

Les philosophes médecins vont prendre le relais des « prêtres médecins » de l'antiquité Gréco-romaine, avec l'école Socratique et Hippocratique pour la Grèce, et Celse et Galien pour Rome.

Pour Celse, la douleur est un signe pour pronostiquer la maladie. Elle doit être analysée et retranscrite. Il fut le premier à caractériser le phénomène d'inflammation par les noms latins : tumor, dolor, calor, et rubor (tumeur, douleur, chaleur, et rougeur).

Platon mettait au centre de l'homme son cœur. Chaque affection touchant le corps est ressentie par le cœur.

Hippocrate place la maladie comme un phénomène naturel et n'est pas une punition divine. On va voir une séparation de la médecine et de la croyance religieuse. Il va placer au premier rang des traitements de la douleur, l'utilisation de la thermothérapie contre les céphalées ou les douleurs articulaires.

Un disciple d'Hippocrate, Galien, se fit connaître en montrant que la médecine est un réseau ou tout communique ensemble, toutes les parties du corps sont reliées entre elles. Ce dernier tout

comme Platon, fit le lien entre les nerfs, le cerveau et le cœur. La douleur est perçue par les nerfs et ressentie par le cœur. Ainsi le diagnostic pu être plus fin, du fait que la douleur et les autres symptômes n'indiquent que l'organe malade. De plus Galien mit en place une classification de la douleur : soit pulsatile (sensation de battement), soit gravidique (pesanteur), soit tensive (accompagnée de tension), soit pongitive (sensation de pénétration).²

Au X^{ème} siècle, un philosophe médecin connu sous le nom d'Avicenne, définit la douleur comme une modification de l'humeur. La douleur est un signe d'évolution de la maladie.

Durant le Moyen-Âge, l'influence de l'église catholique est très présente, cette dernière va interdire les littératures médicales, les recherches scientifiques, ainsi que la réflexion. Les avancées dans le domaine se font de plus en plus rare avec l'interdiction de la dissection ou de l'autopsie. De plus l'usage des plantes se fera sous surveillance particulière, voir condamné car considéré comme ayant une part maléfique.

La conception de la douleur repasse sur le plan de la punition divine, avec le Christ qui est l'exemple même de la souffrance acceptée ou supportée.³

La Renaissance sera une période d'avancées considérables, avec une démarche scientifique très soutenue dans le domaine de l'anatomie.

De plus, le pape Jules II lève l'interdiction de la dissection sur les défunts. Ainsi la douleur se désolidarise de l'esprit de spiritualité.

L'Époque moderne quant à elle fut une période avec bon nombres d'épidémies, dont la peste. De plus les guerres de Religion font rages et la notion de douleur est le quotidien de la population. La douleur n'est plus écoutée.

La Raison apparait au siècle des lumières, la médecine se base sur l'observation et la douleur est considérée comme nuisible et n'apparait plus comme une punition divine.⁴

Trois courants s'opposeront :

- Les animistes qui pensent que la douleur est la résultante d'un conflit intérieur.
- Les mécanistes, considèrent eux que la douleur est le produit de la distension des fibres.
- Les vitalistes enfin qui envisagent la douleur comme utile.

Le Baron Dominique-Jean Larrey, chirurgien en chef des armées de Napoléon ne resta pas insensible face à la douleur de ses patients mutilés. Il joua un rôle considérable dans la prise en charge de celle-ci, et mit en place une certaine compassion envers ses patients. « Guérir parfois, soulager souvent, comprendre toujours » (Baron Larrey, 1812). Il privilégiera dès les premières heures de l'état de choc l'amputation afin d'éviter toutes autres souffrances liées aux complications de blessures graves, et donc éviter l'apparition de douleurs supplémentaires.

Durant le XIX^{ème} siècle, l'avancée des recherches sur les molécules de synthèse va être considérable. C'est l'apparition de la médecine moderne.

L'aspirine, bien qu'utilisée de façon empirique par les Grecs grâce à des préparations à partir de saule, sera synthétisée par Félix Hoffmann en 1897 sous forme d'acide acétylsalicylique. Puis commercialisée par Bayer en 1899.

Dans le même temps, la morphine fut isolée de l'opium en tant que principal principe actif.

Après la seconde guerre mondiale, un anesthésiste américain, le Docteur Bonica, mit en place un centre multidisciplinaire dans la prise en charge des douleurs chroniques, le « Washington University Multidisciplinary Pain Center ».

Le XX^{ème} siècle fut aussi signe d'avancées au titre de la recherche et de la prise en charge de la douleur, à tel point que la douleur est devenue un enjeu de santé publique. En effet, la douleur ressentie par le patient peut devenir si invalidante qu'aucune activité lui est possible, de plus hormis la composante personnelle du patient face à cette douleur, c'est l'entourage familial, social et professionnel qui en pâtit.

En France, près d'un tiers des patients consultant leur médecin pour cause de douleur souffrent de douleur chronique dont 20% d'intensité modérées à intenses.

2. Physiologie de la douleur⁵

La douleur va être essentiellement la conduction d'un influx nerveux qui va se propager de la périphérie, jusqu'au cortex cérébral. Hormis la propagation de ce dernier, il va y avoir plusieurs autres composantes qui vont rentrer en jeu, tel que l'état émotionnel ou l'état cognitif de la personne ou encore la nociception (réponse de l'organisme à la suite d'une agression). Nous ne répondons pas tous de la même manière face à la douleur.

L'*International Association for the Study of Pain (IASP)* définit la douleur comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à une lésion tissulaire rebelle ou potentielle ou décrite en des termes évoquant une telle lésion ».⁶

Cette définition montre les différentes composantes autres que la sensation douloureuse que nous pouvons ressentir.

Cette douleur va donc être la résultante de mécanisme électro-physiologique, et neurochimique. Nous allons décortiquer la douleur, de la périphérie à la moelle épinière, puis de la moelle épinière au cortex cérébral.

Nous aurons quatre mécanismes mis en jeu : la transduction, la transmission, l'intégration supra-spinale et la modulation.

A chaque étape il va y avoir des régulateurs qui vont amplifier ou freiner ce message de douleur afin que le cortex cérébral puisse traiter au mieux l'information.

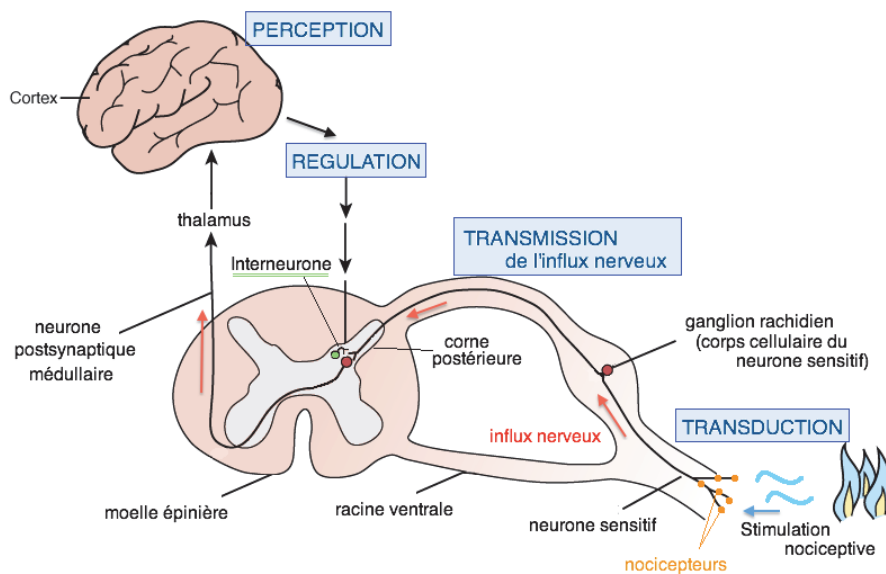


Figure 1 : Voie ascendante de la transmission de la douleur⁷

2.1. De la périphérie à la moelle épinière

2.1.1. Transduction

Nous disposons de façon ubiquitaire des nocicepteurs, qui sont des récepteurs sensoriels de la douleur. Ces derniers ne sont pas considérés comme des récepteurs au sens pharmacologique car en réalité ce sont des terminaisons de fibres nerveuses dépourvues de myéline. Le message transmis sera donc un message nociceptif généré au niveau des terminaisons nerveuses libres amyéliniques. Par la suite ce message sera transmis via les nerfs, par différentes fibres plus ou moins grosses, pourvues ou dépourvues de myéline.

Ces fibres nerveuses somatiques sont divisées en 3 types :

- **A β et A α** : ce sont des fibres pourvues de myéline avec une conduction de l'influx nerveux très rapide (30 à 120m/s) qui transmettent dans des conditions normales, des informations non nociceptives, mais qui peuvent participer à la modulation de la douleur.
- **A δ** : ces fibres sont de diamètre inférieur, elles véhiculent l'information nociceptive, qui peut être très spécifique, à une vitesse plus lente (5 à 30m/s). Elles peuvent transmettre une information mécanique (mécanorécepteur), soit une information thermique (thermorécepteur), soit des informations polymodaux (réceptif à tous types de douleurs) ou unimodaux (sensible à un type de douleur). Ces fibres vont être capables de distinguer une douleur de type piqûre (douleur vive et bien ciblée)
- **C** : ce sont des fibres de petits diamètres dépourvues de myéline à conduction très lente (0,5 à 2m/s) elles véhiculent une information issue de récepteurs polymodaux. Elles conduisent l'information de façon diffuse et représentent près de trois quarts des fibres périphériques. Sont en grandes majorités nociceptives et responsables de douleur retardées, plus sourdes et diffuses de type "brulûre".⁸

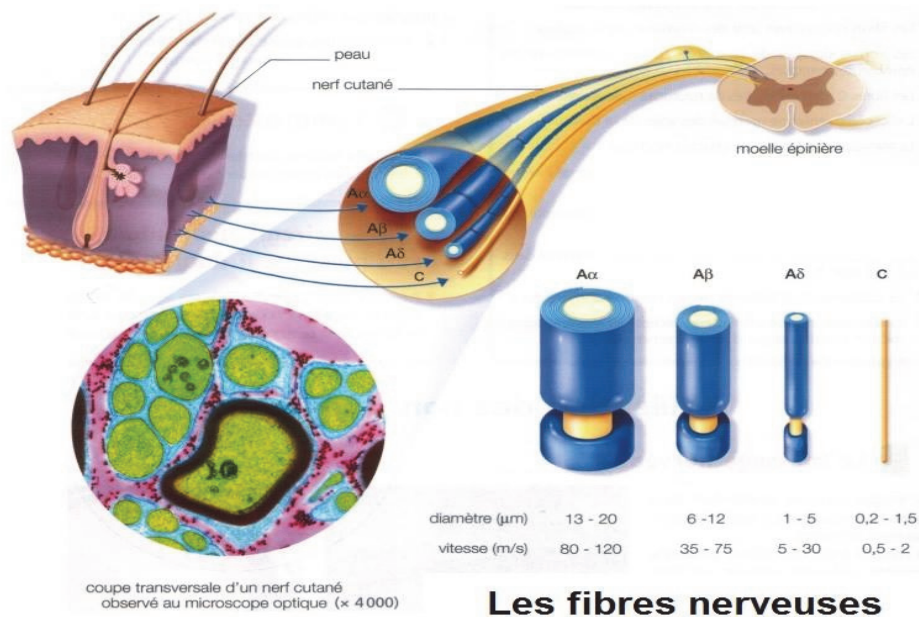


Figure 2 : Les différents types de fibres ascendantes⁹

De nombreuses substances chimiques sont associées au mécanisme de conduction de messages nociceptifs. Selon la source de nociception, nous trouverons des processus associés à la douleur tel que le phénomène d'inflammation.

On distingue trois groupes de substances chimiques liées à la stimulation indirecte des nocicepteurs¹⁰ :

- Premièrement, les substances liées à la lésion directe du tissu (libération de chaleur et d'énergie), l'Hydrogène et l'Adénosine triphosphate. Elles vont se fixer sur leurs récepteurs spécifiques et induire une ouverture des canaux sodiques, entraînant une dépolarisation de la fibre terminale libre.
- Deuxièmement, les substances liées à l'inflammation d'une part la Bradykinine qui est un puissant médiateur allogène, et qui va apparaître à de faibles niveaux de concentration et va être à l'origine de l'hyperalgie, d'autre part la sérotonine (5-HT), qui va moduler l'activité cellulaire et ainsi contrôler finement la transmission des informations vers les centres supérieurs, et enfin l'histamine, qui va jouer un rôle dans l'hyper-sensibilité immédiate.
- Troisièmement, les neuropeptides qui sont : la substance P, Peptide Associé au Gène de la Calcitonine (CGRP) et la Neurokinine A. Ces substances sont directement libérées par les nocicepteurs, et vont être capable de façon directe ou indirecte de les activer ou de les sensibiliser.¹¹

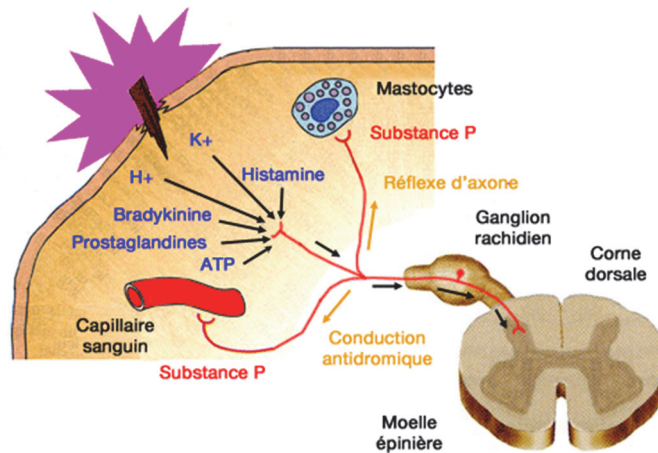


Figure 3 : Substances chimiques liées à la stimulation indirecte des nocicepteurs¹²

À la suite d'un stimulus douloureux, on va avoir tout un mécanisme qui va entrer en jeu afin de lui répondre correctement.

Au repos la face interne de la membrane d'une cellule nerveuse présente une polarité négative (-70 millivolt) par rapport à la face externe. De ce fait la membrane est dite polarisée. Lors d'un stimulus d'intensité suffisante, va se créer un phénomène d'inversion de polarité (la membrane se trouve alors dépolarisée). Un courant électrochimique est alors généré c'est « l'influx nerveux ». Le phénomène de transformation d'un stimulus en influx nerveux qui va être intégré par le cerveau est mis en évidence. Ce dernier se prénomme transduction.

2.1.2. Transmission

La transmission de l'influx nerveux est assurée par différents types de neurones. L'information va monter directement au thalamus.

On retrouve :

- Les neurones sensoriels primaires. Leur corps cellulaire est situé dans les ganglions spinaux et leur prolongement sont les fibres A δ et les fibres C vues précédemment. Ils possèdent un prolongement périphérique se terminant en nocicepteur et un prolongement central se terminant dans la corne dorsale de la moelle épinière.
- Les neurones sensoriels secondaires divisés en deux types de regroupements de fibres (faisceaux).

- Le faisceau spinothalamique antérieur (ventral). Ce faisceau qui reçoit les afférences des fibres A δ , a une conduction rapide et est destiné au tact nociceptif, à l'emplacement et à la nature de la douleur.
- Le faisceau spinothalamique latéral (dorsal). Ce dernier qui reçoit les afférences des fibres C, a une conduction lente et va être destiné à l'aspect émotionnel et végétatif. Il véhicule une douleur sourde.

Les neurones de premier ordre permettent donc une conduction de l'information depuis la périphérie vers la corne dorsale de la moelle épinière. Puis la prise en charge par les neurones de deuxième ordre permettra la conduction de l'information au niveau supra-spinal.

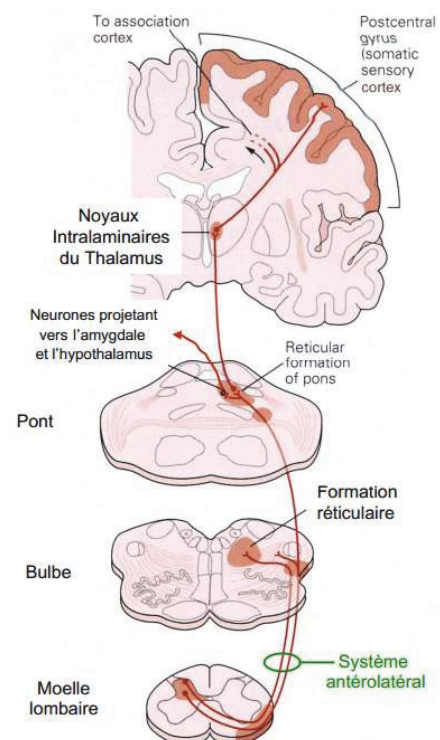
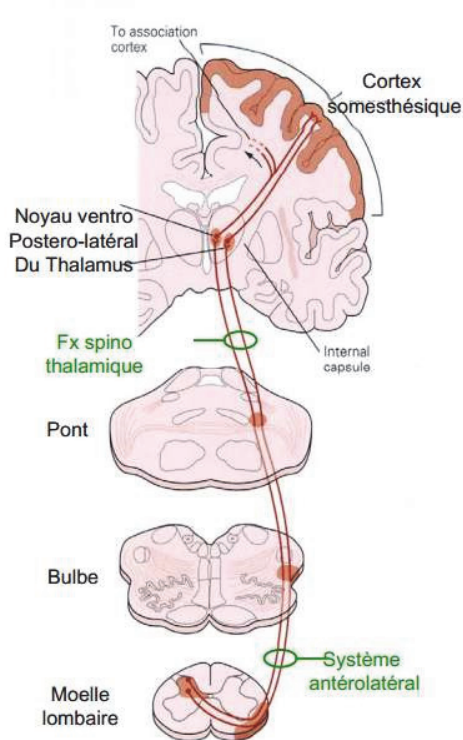


Figure 4 : Schéma de la voie spinothalamique antérieure¹⁰ Figure 5 : Schéma de la voie spinothalamique latérale¹⁰

On va donc avoir l'interaction du thalamus, structure symétrique placée dans le diencéphale, qui va jouer le rôle de relais et de filtre de l'information nociceptive.

Ce phénomène s'appelle l'intégration supra spinale.

Une fois l'information remontée vers le thalamus par les différents faisceaux, le thalamus va transmettre le message aux différentes aires corticales grâce aux neurones de troisièmes ordres.

Ainsi la douleur va être reconnue.

2.2. De la moelle épinière au cortex cérébral

2.2.1. Modulation

Tout au long de son passage, l'influx nerveux va subir plusieurs contrôles. Les interneurons vont participer activement à la modulation.

Les interneurons excitateurs vont augmenter la réponse nociceptive. Ils relaient l'information à d'autres interneurons, ou à des neurones dit de projection. Ils contiennent des neurotransmetteurs tels que la substance P ou la Cholécystokinine (CCK). Ils vont avoir un effet de persistance et un rôle dans la diffusion de l'information nociceptive.

A l'inverse, les interneurons inhibiteurs participent au contrôle du message nociceptif. Ils vont renfermer l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et les enképhalines.

On retrouve ainsi trois contrôles inhibiteurs :

- Le contrôle des centres supérieurs associés à des facteurs psychologiques.

Grâce à l'ensemble des aires supra-spinale, nous allons avoir une prise de conscience de la douleur ainsi qu'une comparaison de l'information nociceptive, au sens propre du terme, par rapport à l'ensemble des expériences passées.

- Le contrôle inhibiteur diffus induit par des stimulations nociceptives.

Mis en évidence de façon expérimentale, il nous permet de voir un mécanisme endogène qui permet de limiter les répercussions d'un influx nociceptif et donc de diminuer la douleur. On constate, du point de vue physiologique, que la douleur part des structures supra-spinales notamment de la substance grise périaqueducule (centre opioïde au niveau supra-spinale). Grâce aux endorphines, il va y avoir activation des voies descendantes vers la moelle épinière puis vers la périphérie de façon à inhiber la transmission de l'influx nociceptif et les projections qui sont ciblées par cette substance. Ces projections font intervenir deux types de neurotransmetteurs, la sérotonine et la noradrénaline, qui exercent une grande influence inhibitrice dans la modulation de l'influx nociceptif et donc une diminution de la douleur.

- Le contrôle segmentaire d'origine périphérique non douloureux.

C'est un contrôle à l'entrée de l'influx nociceptif, c'est-à-dire au niveau de la corne dorsale de la moelle, qui est considéré comme un contrôle périphérique. Au niveau de la corne dorsale, les fibres A δ et C activées libèrent dans l'espace synaptique des tachykinines (substance P, neurokinines A) et des acides aminés excitateurs (acide glutamique, aspartate). La substance P et le glutamate semblent jouer un rôle important mais non exclusif dans la transmission du message nociceptif jusqu'aux couches profondes, point de départ du faisceau spinothalamique.

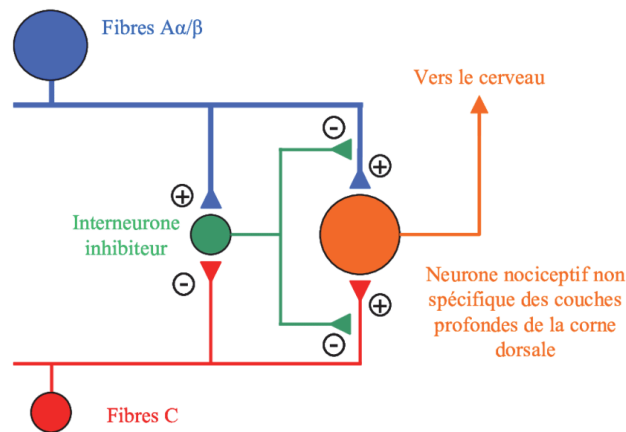


Figure 6 : Théorie du portillon (« Gate control »)¹³

2.2.2. Perception

Il s'agit de l'aboutissement du stimulus nocicepteur parcourant l'ensemble du système nerveux. L'accès clinique ne se fait que par l'expression d'un comportement à la douleur.

Ces comportements peuvent être posturaux, faciaux et verbaux. Cette perception est donc une interprétation personnelle du stimulus nociceptif à partir d'une situation émotionnelle et des expériences passées.

Nous sommes sur des perceptions individus dépendant.

3. Les différents types de douleur¹⁴

3.1. Douleur aiguë

Ce type de douleur fait suite à une atteinte tissulaire imprévisible (traumatisme, lésion inflammatoire, distension des viscères, ...). Il s'agit d'un signal d'alarme pour informer l'organisme d'un danger pour son intégrité. Une fois la cause identifiée, les antalgiques auront un but curatif. Cette douleur est souvent associée à des manifestations neurovégétatives telles que la tachycardie, la sueur, ou l'élévation de la tension artérielle.

3.2. Douleur procédurale

Cette douleur est induite par les soins et les gestes chirurgicaux tels que les ponctions, les pansements, les prises de sang ou la mobilisation du patient. Cette douleur nécessite l'identification au préalable du potentiel douloureux des soins projetés, afin de mettre en place un protocole ayant un objectif préventif sur l'apparition de la douleur (pose d'un patch anesthésiant local avant un vaccin).

3.3. Douleur chronique

Ce modèle de douleur est plus compliqué à diagnostiquer que les douleurs vues précédemment. En effet, il s'agit d'un syndrome multidimensionnel exprimé par la personne qui en est atteinte. Cette douleur se caractérise par son intensité, sa durée, sa topographie, sa récurrence et sa persistance. De plus lorsque la douleur se fait persistante, il y a une modification de la perception de la douleur, qui donnent des sensations encore plus désagréables que la douleur elle-même.

On parle de douleur chronique quelque soit son intensité ou sa topographie, lorsque la douleur présente une persistance ou une récurrence. Nous sommes en présence d'une douleur qui dure au-delà de ce qui est habituel pour une cause initiale présumée (évolution de la douleur depuis plus de 3 mois avec réponse insuffisante au traitement). La douleur présente une détérioration significative et progressive des capacités fonctionnelles et relationnelles du patient dans ses activités de la vie journalière, au domicile, à l'école ou au travail.

Dès lors que la douleur devient chronique, elle perd sa fonction de signal d'alarme et devient une maladie en tant que telle quelque soit son origine. Les patients souffrent en silence et n'exprime plus leur mal.

En fonction des mécanismes impliqués, nous allons rencontrer plusieurs types de douleur chroniques.

3.3.1. Douleur par excès de nociception

Elle est due à une stimulation persistante et excessive des récepteurs périphériques de la douleur (nocicepteur). Les mécanismes de contrôles sont débordés, ils ne peuvent plus jouer leur rôle.

Il en existe deux sortes :

- Les douleurs nociceptives dues à un stimulus externe (pique, coup)
- Les douleurs inflammatoires, dues à un stimulus interne (inflammation due à une infection, arthrose)

Souvent ce type de douleur est associé à une réaction inflammatoire (douleur, rougeur, chaleur, œdème)

3.3.2. Douleur neuropathique

Moins fréquente que les douleurs nociceptives, ces douleurs sont liées à une lésion ou une maladie affectant le système somato sensoriel (*International Association For The Study Of Pain*). Elles peuvent être liées à des atteintes du système périphérique.

Ces douleurs peuvent être le reflet d'une atteinte des influx ectopiques au niveau de la lésion d'un nerf, en plus des phénomènes de désafférentation. Une lésion du système nerveux peut contribuer à une douleur chronique de deux manières. Soit elle touche les voies de transmission de la nociception et ainsi abouti à son excitation. Soit elle implique les voies ou centre d'inhibition responsables d'une levée d'inhibitions des voies de nociception. De ce fait seules ces dernières sont appelées douleur par désaération ou désinhibition.

Ainsi elles se caractériseront généralement sous forme de sensations de brûlures, ou de décharges électriques reconnaissables à l'examen clinique par une hypoesthésie ou une allodynie. Elles sont souvent associées à des signes sensitifs non douloureux tels que la paresthésie, l'engourdissement ou le prurit.

À l'inverse du mécanisme nociceptif, les lésions neuropathiques, périphérique ou centrale, n'ont pas besoin d'être évolutives pour engendrer des douleurs. En effet, une fois la lésion du système nerveux apparue, elle peut engendrer une douleur prolongée.

Le diagnostic repose sur une séméiologie caractéristique. Mais trop souvent ce diagnostic et la prise en charge sont trop tardifs lors d'un cancer ou d'événement post chirurgical.

3.3.3. Douleur dysfonctionnelle ou psychogène

Ce type de douleur est beaucoup plus rare. Il est lié à un dysfonctionnement des systèmes de contrôle de la douleur sans lésion identifiée (nerveuse ou tissulaire). Il s'agit d'une douleur dépendante de l'humeur. Une personne atteinte de douleur chronique va souffrir d'autre maux tels que l'anxiété ou la dépression. De ce fait, d'autres phénomènes vont apparaître comme les céphalées de tension symptomatique liées à un état dépressif, la fibromyalgie, ou la dorsalgie d'origine dépressive. Finalement, une recherche précise des signes habituels de ces troubles permettra le diagnostic.

Pour ce type de douleur, le diagnostic est assez particulier, et il faudra croire le patient quand ce dernier affirmera qu'il souffre. En effet le fait de ne « rien voir » peut faire penser que le patient « n'a rien ». Or il faudra rassurer le patient avant tout. La prise en charge est donc très délicate car ces douleurs ne répondent pas ou très peu au traitement pharmacologique, et la prise en charge thérapeutique fait appel à des approches non-pharmacologique.

4. Évaluation de la douleur et prise en charge conventionnelle

La douleur est une impression désagréable, à la fois sensorielle et émotionnelle. Elle fait intervenir plusieurs composantes et plusieurs facteurs (environnementaux, familiaux, culturel et génétique). Cette douleur sera différente selon les individus. L'évaluation de la douleur se fera de manière pluridimensionnelle et la prise en charge aura un aspect multimodal (globale).

4.1. Différenciation et évaluation de la douleur

Afin d'évaluer correctement la douleur, on devra analyser plusieurs points :

- La localisation : savoir où se situe la douleur.
- L'historique : savoir depuis quand cette dernière est survenue, si cela dure depuis longtemps.
- Le type de douleur : savoir qualifier la douleur, est-elle nociceptive ou neuropathique ou les deux.
- Le degré de douleur : savoir quantifier la douleur, à partir de quel moment cette dernière est supportable ou pas.
- Par quoi est-elle calmée : le patient est capable de nous dire ce qui le calme ou au contraire ce qui accentue la douleur.

En conséquence, une prise en charge qui doit être multimodale doit être envisagée. Pour cela, de nombreux outils ont été mis au point. L'outil devra être, facilement et rapidement compris, applicable à une large population de patient, reproductible dans sa représentation et facile d'utilisation.

4.1.1. Échelle d'auto-évaluation de la douleur

4.1.1.1. L'échelle des visages

Cette échelle se présente sous forme de visages, elle est la plus adaptée pour les enfants. Cette dernière consiste à grader inconsciemment sa douleur en entourant un visage. Le visage content l'enfant ne souffre pas, inversement, le visage pas content, l'enfant souffre énormément.

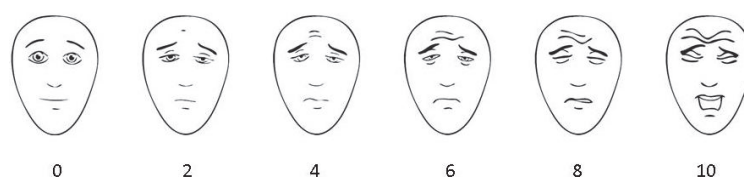


Figure 7 : Échelle des visages

4.1.1.2. Le schéma corporel

Le but est de faire mentionner par le patient sur un dessin l'endroit où se présente la douleur.

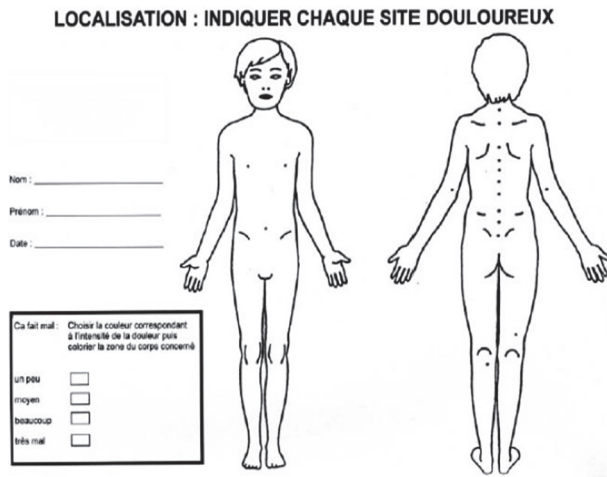


Figure 8 : Schéma corporel enfant

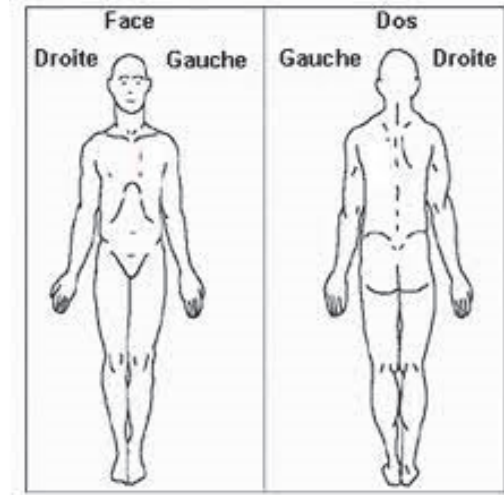


Figure 9 : Schéma corporel adulte

4.1.1.3. L'échelle avec curseur

Cette méthode est applicable aux enfants un peu plus grands et aux adultes. Elle se présente sous forme de lignes et consiste à décrire sa douleur numériquement. Cette dernière doit être présentée à plat curseur sur le « pas de douleur ». Il suffit ensuite au patient d'étalonner sa douleur présente ou antérieure.

Il s'agit de l'échelle la plus utilisée en post-opératoire du fait de l'objectivité des résultats. Or elle possède des limites pour les patients malvoyant ou à faible coordination motrice, personne âgée ou enfant en bas âge.

Échelle Visuelle Analogique

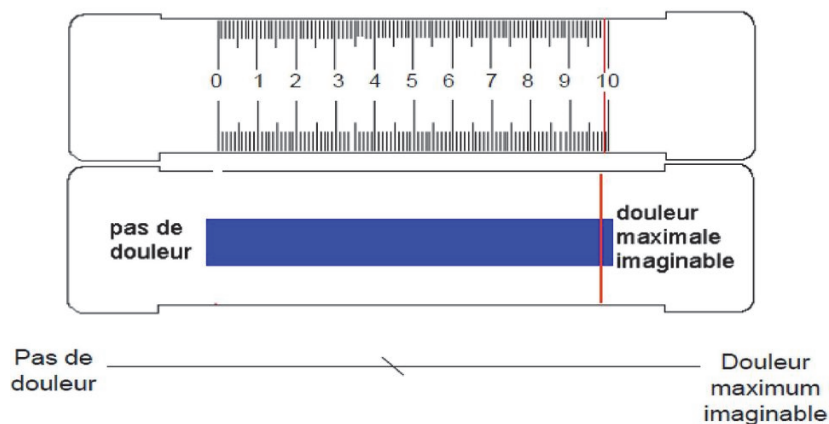


Figure 10 : Échelle Visuelle Analogique (EVA)

4.1.1.4. L'échelle verbale

Ici les chiffres sont remplacés par des qualificatifs allant de douleur absente à extrêmement intense. Un manque de sensibilité ainsi que des réponses suggestives sont les principales limites et ainsi vont orienter les réponses de l'évaluateur.

Douleur au moment présent	0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense
Douleur habituelle depuis les 8 derniers jours	0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense
Douleur la plus intense depuis les 8 derniers jours	0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense

Figure 11 : Échelle verbale de la douleur

4.1.1.5. L'échelle numérique

Cette dernière est la plus simple d'utilisation. C'est une échelle allant de 0, pas de douleur, à 10, douleur insupportable (au bord du malaise). Elle peut être écrite ou verbale et, est la plus adaptée pour les personnes âgées.

4.1.2. Méthode d'hétéro-évaluation

4.1.2.1. Évaluation physiologique

Celle-ci se base sur des paramètres hémodynamiques et respiratoires. Souvent non représentatifs de la douleur elle-même.

4.1.2.2. Évaluation comportementale

Cette évaluation est utilisée lorsque l'auto-évaluation est impossible. Elle comprend 8 items, regroupés en 2 dimensions, l'observation avant les soins de 4 items et l'observation pendant les soins de 4 items.

Chaque item comporte 5 degrés de gravité progressive croissante qui va de 0 à 4.

Ainsi la cotation globale est comprise entre de 0 : pas de douleur, et 32 : douleur extrême.

Il est important de coter effectivement « l'observation avant les soins » avant les traitements.

En effet, il peut y avoir contamination entre l'observation faite avant les soins et celle faite pendant les soins.

C'est la comparaison des scores globaux qui permettra d'ajuster la thérapeutique antalgique. Si le score se concentre sur les items « douleur pendant les soins » et évoque une douleur, l'administration d'une réserve antalgique devra être programmée avant de refaire ce soin.

4.2. Prise en charge conventionnelle de la douleur^{15 16}

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé les traitements face à la douleur sont classés en trois paliers de référence mondial. Ces paliers vont permettre une hiérarchisation lors de la prise en charge des douleurs.

La prescription se fera toujours par ordre croissant selon la douleur. Les antalgiques de palier 1 seront prescrit en première intention et les analgésiques de palier 3 seront prescrit en dernière intention.

Il sera possible d'associer un antalgique de palier 1 avec un antalgique de palier 2 ainsi qu'une association entre antalgique de palier 1 et analgésique de palier 3.

Toutefois, du fait de la synergie au niveau de leur mode d'action, les antalgiques de palier 2 et les analgésiques de palier 3 ne pourront pas être prescrit ensemble sans une élévation des effets indésirables. Ainsi il sera impératif de réévaluer régulièrement l'efficacité du traitement et proposer des adaptations individuelles.

4.2.1. Antalgique de palier 1

Ces derniers sont appelés antalgiques périphériques car leur action s'effectue au niveau des nocicepteurs périphériques. Ils sont utilisés dans les douleurs légères à modérées. Ces antalgiques sont rentrés dans les habitudes des patients, elles s'automatisent avec souvent un abus qui entraîne des risques de surdosages ainsi que des effets secondaires graves.

4.2.1.1. Les antalgiques antipyrétiques¹⁷

Le Paracétamol est référence des antalgiques de palier 1. Il appartient à la famille des para-aminophénol.

Le Paracétamol est disponible sous forme injectable et sous forme orale. D'un délai d'action assez court et une demi-vie d'environ deux heures, il est totalement dénué de propriété anti-inflammatoire. Il va diminuer la synthèse des prostaglandines par inhibition de la cyclo-oxygénase. Cette inhibition est à la fois centrale et périphérique.

La dose quotidienne efficace serait de 60 milligrammes par kilogramme et par jour. Ce qui équivaudrait pour une personne de 60 kilogrammes à une dose journalière de 4 gramme espacée sur 24 heures en 4 prises.

Le Paracétamol est la molécule de première intention chez les femmes enceintes et les enfants.

4.2.1.2. Les antalgiques purs

Le Néfopam est le représentant direct de cette catégorie. Malgré un mécanisme d'action mal connu, ce dernier inhiberait la recapture de la noradrénaline, de la sérotonine et de la dopamine. Il est disponible par voie injectable ou à boire sur un sucre du fait de l'amertume du principe actif. La posologie est de six ampoules maximums par jour.

Assez puissant il n'a pas d'influence sur la fonction respiratoire et le transit. Autre avantage considérable, il ne donne pas d'accoutumance ni de phénomène de sevrage.

4.2.1.3. Les anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS)

L'acide acétylsalicylique plus connu sous le nom d'aspirine est le plus ancien antalgique non morphinique connu, son mécanisme d'action influe sur l'inhibition irréversible de la cyclo-oxygénase (Cox) (propriété anti-inflammatoire) et a une action antalgique central avec les salicylates.

À forte dose, telle que 2 à 3 grammes par jour, on va avoir un effet antalgique et anti-inflammatoire. Tandis qu'à faible dose, de 75 à 300 milligrammes par jour, nous observons un effet antiagrégant plaquettaire utilisé dans les maladies cardio-vasculaires.

L'Aspirine est utilisée pour les douleurs faibles à modérées avec réaction inflammatoire.

Il faudra porter une attention particulière sur les patients souffrant d'hémorragies digestives, de métrorragie ou de ménorragie.

4.2.1.4. Les autres anti-inflammatoires

Généralement les anciens AINS tels que le Kétoprofène, l'Ibuprofène ou le Diclofénac, avaient une action sur les Cox1, par la suite les chercheurs ont développé d'autres molécules spécifiques au Cox2 telles que le Célécoxib (Célébrex®), Etoricoxib (Arcoxia®), Parécoxib (Dynastat®) ces dernières se trouvent au niveau du site d'inflammation ainsi qu'au niveau du rein.

À faible dose ils ont une action antalgique, tandis qu'à forte dose, ils ont une action anti-inflammatoire. Ils seront prescrits dans les cas de douleurs de l'appareil locomoteur comme que l'arthrose, les dysménorrhées, les affections ORL et stomatologique et les douleurs osseuses métastatiques.

Quel que soit le type d'AINS, nous les utiliserons pour des douleurs légères à modérés. En prenant garde aux différentes contre-indications (allergie, syndrome de Reye, ulcère gastroduodéal, hernie hiatale, œsophagite).

4.2.2. Antalgique de palier 2 ^{15 16}

Ce palier est indiqué dans les douleurs modérées à intenses correspondant à une douleur de 3 à 6 selon évaluation visuelle analogique. Les représentants de ce palier sont la Codéine, le Tramadol, et des médicaments associant Opium et Paracétamol.

4.2.2.1. La Codéine

C'est un alcaloïde naturel de l'opium, elle a un mécanisme d'action similaire à celui de la morphine car il va se passer une dé-acétylation au niveau hépatique. C'est pour cela qu'on ne pourra pas associer la codéine à la morphine. Son effet antalgique est cinq à six fois moins puissant que celui de la morphine et sa durée d'action est d'environ cinq heures avec un délai d'action de trente minutes. Ainsi augmenter la dose de codéine ne sera pas bénéfique et entrainera plus d'effet indésirable dont la constipation qui en est le principal. Aussi en cas de besoin, il sera préférable de changer de palier d'antalgique.

La codéine est souvent utilisée comme antitussif et comme anti-diarrhéique

Certains nombres de spécialités présentent une association avec du paracétamol permettant un niveau optimal de la prise en charge de la douleur. Toutefois, il est souvent préférable de prendre les molécules séparément plutôt qu'en association le patient va pouvoir faire son adaptation de posologie de façon autonome. La dose efficace de codéine va varier d'un patient à l'autre en fonction de son arsenal enzymatique.

La codéine à un effet de dépendance générant ainsi qu'un éventuel phénomène de sevrage lors d'une consommation quotidienne.

4.2.2.2. Le Tramadol

Le Tramadol, connu sous le nom de marque Topalgic[®] ou Contramal[®], a une équivalence en termes de puissance avec la morphine. Il s'agit d'un mélange racémique dont la forme dextrogyre a une affinité avec les récepteurs opioïdiques et inhibe la recapture de la sérotonine. Tandis que la forme lévogyre inhibe la recapture de la noradrénaline.

Son délai d'action est de trente minutes, et sa durée d'action d'environ six heures. La dose maximale est de 400 milligrammes par 24 heures en per os et 600 milligrammes par 24 heures en injectable. Il est également disponible sous forme de libération immédiate (un comprimé tous les quatre à six heures) ou sous forme de libération prolongée (un comprimé toutes les douze heures).

Tout comme la codéine l'augmentation des doses de Tramadol sera limitée. Là aussi il sera préférable de l'associer avec du paracétamol.

Les effets indésirables de constipations, nausées, et vomissements aussi sont très présents.

4.2.2.3. Les médicaments opium et paracétamol

Il s'agit exclusivement du Lamaline[®] (Paracétamol 300mg, Opium 10mg, Caféine 30mg) et de l'Izalgi[®] (Paracétamol 500mg, Opium 25mg).

Bien mieux toléré que le Tramadol il reste limité aux douleurs aiguës à raison d'une à deux gélules par jour et ce trois fois par jour.

Le rapport Opium/Paracétamol est de 0,03 pour le Lamaline[®] et de 0,05 pour l'Izalgi[®].

A noter que la présence de caféine dans la spécialité Lamaline[®] permet d'accroître l'effet antalgique.

4.2.3. Les analgésiques de palier 3^{15 16}

Ces derniers sont utilisés dans des douleurs intenses ou rebelles avec une évaluation visuelle analogique supérieure ou égale à 7. Ils sont régis sur la liste des stupéfiants et sont gérés différemment que les autres médicaments (délivrance de comprimé à l'unité sous 3 jours suivant la date de prescription, au-delà, ne sera dispensé que la durée qu'il ne reste à couvrir).

4.2.3.1. La morphine

C'est à partir du pavot (*Papaver somniferum*) duquel on va récupérer le latex qui une fois séché, va donner l'opium.

Depuis de nombreux siècles, la consommation de morphine était bien connue pour ses propriétés calmantes et antalgiques. Nommée ainsi en hommage au dieu grec des songes, Morphée, la morphine était une substance récréative et de plaisir avant de devenir le traitement analgésique de référence.

La morphine a une action centrale supra spinale et périphérique sur les récepteurs opioïdes ($\mu\delta\kappa$), présents au niveau de la moelle épinière et des différents centres nerveux supra médullaire. C'est pour cela que la morphine peut être injectée aux niveaux épidual, périurale, intrathécale, ou intracérébroventriculaire afin de bloquer la transmission de l'influx douloureux. L'action agoniste des récepteurs μ , va donner lieu à la majeure partie des effets indésirables. En effet la morphine, malgré son efficacité face à la douleur, va engendrer des détresses respiratoires très puissantes pouvant conduire jusqu'au décès de la personne (surtout les personnes âgées). L'effet de sédation va nous informer sur un éventuel surdosage morphinique, il ne faudra pas le confondre avec l'endormissement du patient dû au déficit de sommeil généré par la douleur. La constipation du sujet sous traitement morphinique sera également à surveiller car la morphine modifie la dynamique du transit intestinal. En théorie, on ne doit pas délivrer de morphinique s'il y a une absence de prescription de laxatif.

Ces effets indésirables sont fréquents mais contrôlables.

Il n'existe pas de dose maximale avec les morphiniques, l'instauration se fera à une faible dose puis augmentera progressivement jusqu'à soulager la douleur. La dose maximale se fera jusqu'à ce le patient n'arrive plus à gérer les effets indésirables. La prescription s'établira par titration, c'est-à-dire 10 mg de morphine en libération prolongée (Skénan LP[®]) deux fois par jour, puis durant la journée, un ajout d'interdose en libération immédiate (Actiskénan[®]).

4.2.3.2. Les dérivés morphiniques

Ce sont des molécules proches de la morphine et qui possèdent un mécanisme d'action assez similaire en agissant sur les mêmes récepteurs.

Dans ces dérivés morphiniques nous trouvons la Buprénorphine (Temgesic[®], Subutex[®]) qui a un effet trente fois supérieur à celui de la morphine. Il permettra d'éviter les nausées et les vomissements rencontrés avec la morphine. La Nalbuphine, utilisé par voie injectable, a une action deux fois plus élevée que la morphine.

Le Fentanyl (Durogésic[®]) est lui, cent fois plus puissant que la morphine. Il est utilisé sous forme de patch qui libère le principe actif pendant 72 heures.

L'Oxycodone (Oxycontin LP[®] et Oxynorm LI[®]) est environ deux fois plus puissant que la morphine, et possède des formes à libérations prolongées avec une durée d'action de douze heures, et des formes à libérations immédiates. Ainsi on pourra tout comme pour la morphine jouer sur le schéma de titration.

Pour en finir avec les morphiniques, et en cas de surdosage, le Naloxone (Narcan®) ou le Naltrexone (Nalorex®) sont l'antidote utilisé. Ces substances vont venir se fixer sur tous les récepteurs opioïdes qu'elles trouveront et seront utilisées à dose équimolaire c'est-à-dire autant d'antagoniste que de morphine.

4.2.4. Traitement des douleurs neuropathiques

Comme nous l'avons vu précédemment, les douleurs neuropathiques ont une approche différente par rapport aux douleurs nociceptives, c'est pour cela que les différents paliers vus précédemment sont peu voire pas du tout efficace pour lutter efficacement contre ce type de douleurs.

4.2.4.1. Les antiépileptiques

Du fait de leur action sur la dopamine et la noradrénaline, pour la Carbamazépine (Tégréto1®) ou sur l'inhibition du système glutaminergique, pour la Prégabaline (Lyrica®) et la Gabapentine (Neurontin®), ces derniers vont être des traitements de choix dans ces douleurs.

La Carbamazépine est indiquée dans le traitement des névralgies du trijumeau et du glossopharyngien, ainsi que dans le traitement des douleurs neuropathiques de l'adulte.

La Prégabaline est indiquée dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et centrales chez l'adulte.

Tandis que la Gabapinitine est uniquement indiquée dans les douleurs neuropathiques périphériques.

Il faudra commencer par des posologies initiales faibles puis augmenter par paliers, progressifs toute les 2 à 3 semaines jusqu'à stabilisation des souffrances.

À la suite de nombreux détournements, la Prégabaline est passée sous le régime des médicaments « assimilé stupéfiant ». De plus, notre rôle sera d'alerter le patient sur une éventuelle somnolence.

4.2.4.2. Les antidépresseurs

Il existe un cercle vicieux entre le sujet douloureux et la dépression, car la douleur est souvent tellement insoutenable, que le patient va développer une dépression du fait de son isolement avec le monde extérieur.

Cela étant il faut distinguer le traitement de la dépression et le traitement des douleurs neuropathiques.

Ainsi certains antidépresseurs ont reçu une autorisation de mise sur le marché pour les douleurs neuropathiques. Tel que les antidépresseurs tricycliques (Clomipramide, Amitriptiline et Imipramine) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (Duloxétine).

Ils agissent sur les douleurs neuropathiques périphériques avec un délai d'action de deux jours.

Malgré un choix de thérapeutique assez vaste, les médicaments disponibles ne suffisent pas pour soulager le mal être des patients.

Ainsi, les scientifiques se sont penchés sur le cannabis médical afin de réduire les douleurs des patients et d'adoucir leur quotidien.

DEUXIEME PARTIE : Les bases du cannabis

1. Le cannabis et son histoire¹⁸

Les premières traces de culture du chanvre se situent aux alentours de 8000 avant J-C.

Depuis sa découverte, il a été utilisé pour diverses raisons : d'abord la tige, pour ses fibres, ensuite les graines, pour propriétés nutritives, enfin il fut utilisé à des fins récréatives vers le troisième siècle avant J-C.

Le chanvre fût et reste l'une des plantes médicinales la plus utilisée par l'homme.

Il faudra attendre 3000 ans avant notre ère pour trouver les premières traces d'utilisation du cannabis pour ses propriétés psychotropes et médicales.

C'est en Chine, en 2737 avant J-C, que la plante est citée pour la première fois dans un traité (premier texte de la pharmacopée chinoise) de plantes médicinales, le « *Shennong bencao jing* ».

La place du cannabis est centrale dans cet ouvrage de plantes. Il y est décrit les différentes variétés du cannabis avec le « *ma fen* », cannabis psychoactif, et le « *ma tze* », cannabis non psychoactif.

Ce traité mentionne une plante mâle et une plante femelle. C'est la plante femelle qui possède une activité psychoactive et thérapeutique la plus élevée. Elle est également la seule à produire les têtes de fleurs qui renferment un grand nombre de substances actives.

Dans cet ouvrage nous n'avons pas beaucoup d'éléments concernant les modes d'utilisation, mais il nous relaye les premières indications thérapeutiques du cannabis telle que ses effets antalgiques (règles douloureuses, rhumatisme, gouttes), neurologiques (paludisme, bérubéri) ainsi que son action de stimulation de l'appétit.

À la suite de nombreuses études portées sur des pots retrouvés lors de fouille archéologique et grâce à l'analyse par spectrophotométrie, il semblerait que le cannabis était placé sur des pierres chaudes et les vapeurs étaient inhalées.

Au II^{ème} siècle avant J-C apparaît la médecine traditionnelle Indienne. Celle-ci est une médecine holistique, elle prend en considération l'individu dans sa globalité.

Dans l'Artharvaveda, texte sacré de l'hindouisme, on retrouve cinq plantes sacrées dont fait partie le cannabis. Il est utilisé à des fins spirituelles et religieuses.

Pour la médecine Ayurvédique (500 ans avant J-C), le cannabis doit être purifié, utilisé exclusivement par voie orale, et ne doit jamais être fumé.

Cette médecine reconnaît ses bienfaits sur le système nerveux (épilepsie, céphalées, névralgie), dans les douleurs de règles et des contractions lors de l'accouchement. Il est utilisé pour stimuler l'appétit, pour améliorer la qualité du sommeil et réduire l'anxiété. Le cannabis était administré médicalement sous forme de « *bhang* », boisson à base de feuilles de cannabis, de sucre et d'épices. Alors que les fleurs « *ganja* » et la résine « *charas* » étaient utilisées pour les rituels religieux.

La médecine de l'Égypte ancienne fut signe de très grandes avancées créant un système de soin moderne et accessible à tous. Les Égyptiens disposaient d'une pharmacopée végétale très riche dans laquelle le cannabis était utilisé dans le traitement de la douleur, de l'épilepsie, des troubles oculaires, et de l'anxiété.

Des papyrus du Ramesseum datés de 1700 avant J-C décrivent les différentes voies d'administration.

Le papyrus Ebers, long de 9 mètres datant de 1514 avant J-C mentionne un grand nombre de formules pour soulager la douleur et l'inflammation causées par grand nombre de maladies et blessures.

Le papyrus de Berlin datant de 1300 avant J-C donne une recette pour traiter le glaucome.

Durant la Grèce antique, les médecins grecs ont emprunté à l'Égypte sa pharmacopée liée au cannabis.

C'est en 60 après J-C que Dioscoride, médecin dans l'armée, répertorie 600 plantes et plus de 900 remèdes. Après des expériences pratiquées sur les soldats, il en conclut que « le chanvre cultivé est avant tout une plante utile pour confectionner des cordages solides, le jus de graines fraîches peut réduire le désir sexuel et lorsqu'il est instillé dans l'oreille, il traite les douleurs d'oreille ».

Galien (129-210 après J-C) affirma par la suite que le cannabis facilite la digestion, possède des propriétés aphrodisiaques et le recommande également afin de traiter les douleurs d'oreilles.

C'est au I^{er} siècle dans la Rome antique que Pline l'Ancien, auteur de « *Histoire naturelle* » monumentale encyclopédie conseille d'utiliser le cannabis à des fins médicales « la racine cuite dans l'eau relâche les articulations contractées et s'emploie pour la goutte et les affections semblables ».

Au IV^{ème}, Oribase l'utilise pour calmer les maux de tête et pour ses propriétés antifatulences. Il classe le chanvre comme médicament calorique (impression de chaleur).

Au Moyen Age, le chanvre voit sa culture exploser. Il est très utilisé pour la confection de voile pour les navires.

Christophe Colomb lors de sa traversée à la découverte du Nouveau Monde, utilisa l'huile de chanvre, à la base destinée comme combustible pour les lampes à huile des navires, pour traiter les blessures des marins ainsi que les brûlures causées par le soleil. Les marins terrorisés à l'idée de ne plus voir la terre, se mirent à consommer les graines de chanvre et virent leur anxiété diminuer.

En France, Rabelais parle en 1546, dans « *le Tiers livre* », d'une plante mystérieuse, prénommée « Pantagruelion » qui évoque en tout point le cannabis. Celle-ci était utilisée pour soigner les brûlures, les douleurs, les spasmes, les crampes et les rhumatismes.

Lors de la campagne d'Égypte, conduite par Bonaparte en 1798, les soldats et les médecins commencèrent à utiliser le Haschisch. Aussi, à la suite d'une agression perpétrée contre Bonaparte par un fanatique sous l'emprise du cannabis, Napoléon prit un décret interdisant l'usage de liqueur de haschisch, et de fumer la graine de chanvre. Ce fut le premier décret mentionnant les risques liés au cannabis. De retour d'Égypte, les soldats de Bonaparte ramenèrent du cannabis à des fins personnels et récréatives, et firent ainsi découvrir le haschisch à l'Occident.

Louis-Rémy Aubert-Roche médecin émet l'avis en 1840 que le haschisch permettrait de guérir de la peste. « La peste, dit-il, est une maladie des nerfs. Le haschisch, une substance qui agit sur le système nerveux, a donné les meilleurs résultats. C'est pourquoi je pense qu'il s'agit d'une drogue à ne pas négliger. » Il devient ainsi le premier français à préconiser l'usage thérapeutique du cannabis.

Par la suite, entre 1840 et 1843, Jacques-Joseph Moreau médecin psychiatre affirme avoir guéri sept patients atteints de troubles mentaux à l'hôpital Bicêtre.

Edmond de Courtive, pharmacien parisien, soutient sa thèse sur le Haschisch en 1848. Son travail porte sur l'expérimentation qu'il réalise sur l'homme, les animaux et lui-même. De là, il constate la différence d'activité selon la provenance de la plante et conclut de l'efficacité du cannabis sur les souffrances.

En 1891 le pharmacien Eusèbe Ferrand vante les mérites du haschisch dans son « *Aide-mémoire de pharmacie* » et y relate « à faible dose, il stimule le système nerveux sensitif et moteur, active l'intelligence et l'effet un peu aphrodisiaque. À plus forte dose, il produit l'anesthésie

générale avec résolution musculaire et un peu catalepsie. On emploie le haschisch comme sédatif, hypnotique, dans le choléra, la chorée, la manie hypochondriaque ; on le substitua à l'opium chez les personnes ne le supportant pas ».

Les médecins commencent à observer des effets secondaires provoqués par une utilisation régulière et prolongée. Pertes de mémoire, fatigue oculaire, perte de poids, folie et finalement, la mort. Le cannabis serait également responsable de démence et de pulsions criminelles. Le haschisch est rebaptisé « poison oriental ». On assiste alors au discrédit du cannabis qui va être de plus en plus contrôlé et bientôt interdit à la vente.

Outre-manche, du fait de la colonisation de l'Inde, on s'intéresse très rapidement au cannabis, de nombreuses études scientifiques sont réalisées.

C'est en 1838 à l'hôpital de Calcutta que William O'Shanghnessy utilise le cannabis pour les patients de son hôpital, il soulage avec succès les rhumatismes, et contrôle les convulsions d'un enfant, il l'utilise également pour calmer les spasmes musculaires liés à la rage et le tétanos.

En 1843 John Clendinning mit en évidence l'efficacité du cannabis sur la toux lors de tuberculose et de coqueluche, sur la migraine, les douleurs articulaires, la goutte et pour le sevrage de la morphine.

En France comme en Angleterre se pose le problème de l'adaptation des doses. Les patients reçoivent des doses soit trop faibles, donc sans réel effet thérapeutique, soit des doses trop fortes, avec des effets indésirables. De ce fait le cannabis va être substitué par les dérivés morphiniques tels que la codéine et ainsi va quasiment disparaître de la pharmacopée occidentale avant d'en être complètement retiré au XX^{ème} siècle.

Aux États-Unis, le cannabis, d'abord utilisé dans la pharmacopée américaine en 1850 afin de soigner les douleurs neurologiques, l'épilepsie, l'alcoolisme et l'addiction à l'opium.

Utilisé à des fins récréatives d'abord par les esclaves, puis par les travailleurs immigrés et les jazzmans, le cannabis est regardé d'un mauvais œil. La police attribue 60% des crimes de la ville de la nouvelle Orléans aux consommateurs de cannabis.

C'est alors qu'en 1925 durant la deuxième conférence internationale de l'opium de Genève qu'un délégué égyptien montre que le haschisch est aussi nocif que l'opium et qu'il doit être inscrit dans la même catégorie que celui-ci.

En 1930 Harry J. Anslinger, chef du Bureau Fédéral des Narcotiques, lance une guerre aux drogues, dont le cannabis. Il le diabolise par des motivations essentiellement racistes car utilisé majoritairement par les Mexicains et les Noirs américains.

Le cannabis passe du statut de médicament au statut de drogue malfaisante, « herbe du démon », qui pourrait transformer les gens en monstres violents assoiffés de sexe.

Le cannabis est ainsi retiré de la pharmacopée nord-américaine en 1941, à la suite d'une loi, la « Marijuana Tax ACT », qui impose des taxes très levées pour l'utilisation à des fins médicales de cannabis (1\$ pour 100g). De ce fait son utilisation médicale n'est plus reconnue et les recherches y afférentes sont stoppées.

L'ONU proclame en 1950 que le cannabis et ses préparations n'ont plus aucune utilité médicale et classe en 1961 non seulement le cannabis et ses dérivés sur la liste des catégories les plus restrictives (tableau I), avec l'opium, la coca, et leurs dérivés, mais aussi au tableau IV qui contient les drogues considérées comme les plus dangereuses, à fort potentiel d'abus et dont la valeur thérapeutique est limitée ou nulle.

C'est au XXI^{ème} siècle que le cannabis fait son retour avec l'attraction des laboratoires de recherche pour les Cannabinoïdes.

Le Canada fût le premier pays à autoriser le cannabis médical. En 2001, le gouvernement canadien décide de réglementer l'utilisation médicale de la marijuana. Il autorise ainsi l'accès au cannabis pour des symptômes liés aux maladies terminales et à certaines autres pathologies. Par la suite, une quarantaine de pays, dont la France, ont autorisés ou tolérés l'usage du cannabis médical.

À la suite de l'engouement de ces avancées en matière de tolérance, l'Organisation Mondiale de la Santé, propose en janvier 2019 de sortir le cannabis du tableau IV.

2. Généralité de la plante¹⁹

Il existe une multitude de variétés de cannabis qui peuvent être classées en quatre grandes familles : *sativa*, *indica*, *ruderalis* et les variétés hybrides. Chacune de ces plantes synthétisent un large panel de principes actifs, les phytocannabinoïdes, responsables des effets psychoactifs du cannabis. Leurs natures et leurs teneurs sont dépendants de l'espèce, de la variété, de la qualité du sol, de la technique de culture et des conditions climatiques.

La composante *sativa* aura un effet plutôt stimulant (stimule l'appétit, la créativité), réduit la dépression et son usage sera recommandé la journée. À l'inverse la composante *indica* jouera un rôle apaisant, il réduit l'anxiété, favorise l'endormissement, réduit la douleur et sera recommandé pour un usage le soir. Seul *Cannabis ruderalis* ne produit pas de principe actif psychoactif.

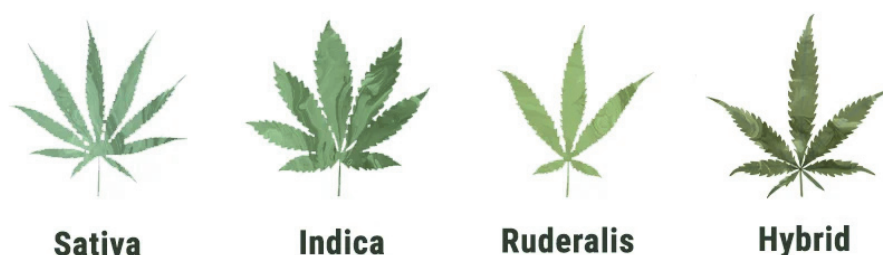


Figure 12 : Différentes familles de cannabis

C'est Linné en 1753 après J-C. qui donna le nom à la plante Il la répertorie comme classe des Dicotylédones, ordre des Urticales, famille des Cannabinacées, genre Cannabis.

Cannabis sativa est l'espèce est la plus commune dans le monde et c'est elle qui offre la plus large utilisation.¹⁸

2.1. Botanique de *Cannabis sativa*

Originnaire des zones équatoriales et tropicales. C'est une plante herbacée annuelle, avec une croissance vigoureuse développant une tige ligneuse épaisse, et pouvant atteindre une taille de 4 à 5 mètres de haut. Son feuillage est un peu plus clairsemé que les autres espèces.

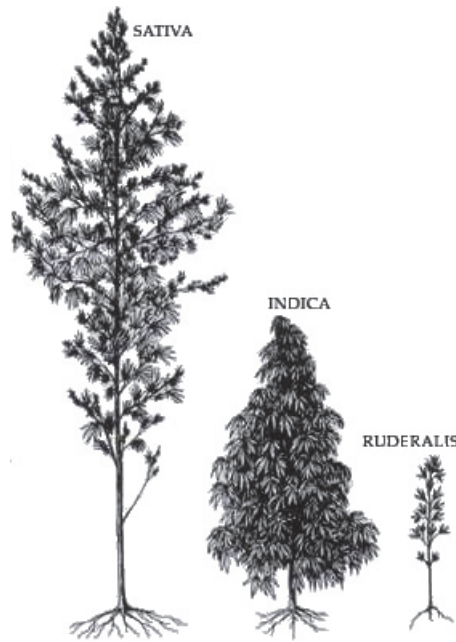


Figure 13 : Différent plant de cannabis

Sur la tige on observe deux types de feuilles vertes plus ou moins foncées, fixées par un pétiole de quelques centimètres. En partie supérieure les feuilles sont alternes et simples et rarement divisées en plus de 3 segments. Tandis qu'en sa partie médiane et inférieure, elles sont opposées, palmatiséquées représentées de 5 à 9 segments elliptiques à bord dentelé, étroit et de taille inégale.

La plante est dioïque, c'est à dire que les fleurs mâles et femelles sont portées par des pieds différents.

Les pieds mâles sont assez minces, ses fleurs sont disposées en panicule (grappe pendante). C'est grâce à ces fleurs que va être libéré un pollen très fin de couleur blanc-jaune. Des petites boules blanches en clochette perdurent jusqu'à la floraison complète.

C'est lors de la floraison, que les plants mâles ainsi reconnus sont systématiquement arrachés car une fois la floraison passée, il meurt.

Les pieds femelles, plus épais et plus hauts, portent des fleurs très petites, à peine visibles. Elles sont entourées d'une seule pièce verte, le calice, renfermant un ovaire à deux carpelles.

Si les pistils se forment entre les branches et le tronc, ce sera un plant femelle. Ils annoncent la formation des futures sommités florales (appelés couramment tête). Lors de la récolte ces fleurs sont longues et duveteuses.

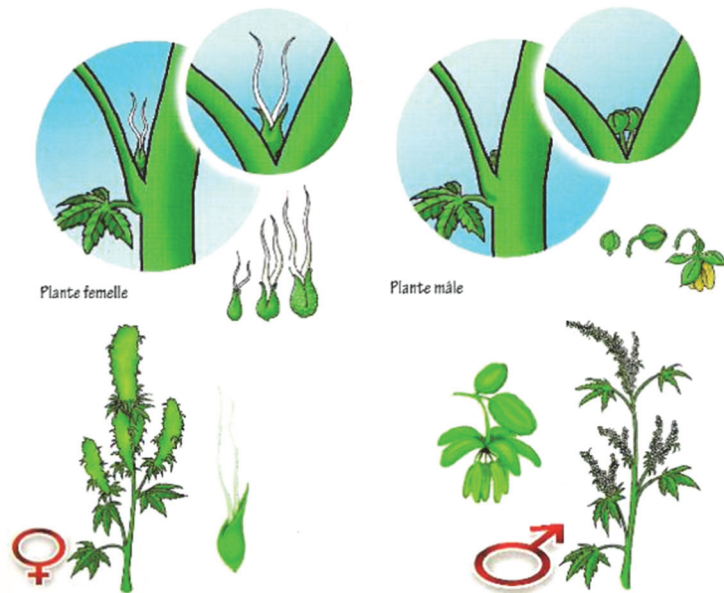


Figure 14 : Fleurs de cannabis femelles et males

Après une pollinisation anémophile, généré par le vent, un fruit va être formé au niveau de la fleur le plan femelle. Il s'appelle chènevis, c'est un fruit sec indéhiscent et mesurant 5 millimètres.

La culture de cannabis à visée médicale, s'effectuera exclusivement sous serre. Seules les sommités florales résineuses de la plante femelle non fécondées, appelées « sinsemillas » sont récoltées, car les taux de phytocannabinoïdes y sont le plus concentré.

Les feuilles, contiennent également des cannabinoïdes mais en quantité plus faible. Les autres parties de la plante, telles que les tiges, les racines et les graines en sont presque dépourvues d'où leur non-exploitation.

2.2. Composition chimique^{18 20}

À ce jour, environ 500 constituants ont été isolés du chanvre tels que des flavonoïdes, des acides aminés, des protéines (albumine), des sucres, des vitamines, des alcaloïdes, des aldéhydes, des acides gras, des pigments, mais surtout des cannabinoïdes.

Ces cannabinoïdes sont des terpènes. Ce sont les principales substances responsables de l'effet psychotrope. Ils sont présents dans la résine et dans les feuilles de la plante.

Un très grand nombre de cannabinoïde ont été mis en évidence dont le delta-9-transtétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) qui possède l'effet psychoactif du cannabis thérapeutique il est rangé dans la classification des stupéfiants.

Ce Δ^9 -THC va interagir avec les récepteurs cannabinoïdes, mais également avec les récepteurs opioïdes et sérotoninergiques (5HT1A), ce qui va lui conférer une multitude de propriétés médicales telles que des effets antalgiques, anti-inflammatoires, myorelaxants et antiémétiques (contre les nausées et les vomissements).

Autre substance, le Δ^9 -tétrahydrocannabinolique, très présente dans la plante, bien qu'inactive à l'état naturel se transforme en Δ^9 -THC lors de la combustion.

On trouvera également dans la plante également le Cannabidiol (CBD), non psychotrope, qui procure un effet de bien-être. Il possède les propriétés médicales : d'anxiolytique, d'anti-convulsivante (lutte contre les convulsions de l'épilepsie), d'antalgique, d'anti-inflammatoire, d'antiémétique, et de neuroprotectrice. Il joue un rôle dans la prise en charge de la douleur en réduisant l'inflammation et en ralentissant le signal de neurotransmission de la douleur.

Concernant leur structure chimique, ce sont des phénols à 21 carbones caractérisé par :

- Un cycle aromatique avec un substituant OH en 1 et un groupement alkyle en 3
- Un cycle non aromatique
- Un noyau pyrane

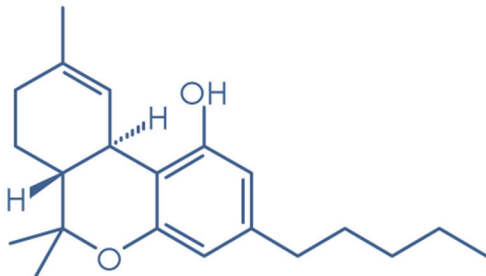


Figure 15 : Molécule de Δ^9 -tétrahydrocannabinolique

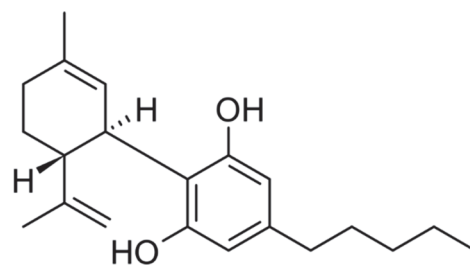


Figure 16 : Molécule de Cannabidiol

Plusieurs critères sont à prendre en compte afin d'avoir une optimisation de production des phytocannabinoïde.

- Les conditions de culture : tous les facteurs environnementaux vont influencer sur la qualité du produit. Ainsi, un climat chaud et humide favorise les concentrations élevées de Δ^9 -tétrahydrocannabinolique mais va altérer la quantité de fibres. Inversement un climat tempéré, peu humide avec un sol riche va favoriser le développement de fibres, et réduire la production de résine.
- La variété de la plante : une plante de chanvre à fibre produira moins de substance psychotrope qu'une plante de chanvre à résine.

- Le sexe de la plante : les plants femelles produisent une plus grosse quantité de résine, en concentration égale, que les plants mâles.
- L'âge de la plante : un jeune plant produira plus de cannabidiol et moins de Δ^9 -tétrahydrocannabinolique qu'un plant plus âgé. De ce fait les jeunes plants auront des résines avec de faibles propriétés psychoactive.
- La partie de la plante : les cannabinoïdes sont concentrés essentiellement dans les sommités fleuries plutôt que dans les tiges.

Un rapport entre la concentration de THC et celle de CBD (ratio TCH/CBD) a été mis en place afin de pouvoir identifier l'effet thérapeutique attendu.

- Une variété dont le ratio THC/CBD élevé (forte teneur en THC et faible teneur en CBD) aura un effet antalgique et antiémétique.
- Une variété avec un ratio THC/CBD faible (faible teneur en THC et forte teneur en CBD) aura un effet anticonvulsivant ainsi qu'un effet apaisant lors de soins palliatif.
- Une variété à ratio THC/CBD équilibré, proche de 1, aura un effet sur la spasticité douloureuses.

Ce ratio est donc un indicateur de choix permettant d'adapter au mieux le traitement à la maladie, aux symptômes et à la situation du patient.

De plus le CBD a la propriété de réguler les effets psychoactifs du THC. Les effets psychotropes actifs d'une variété de cannabis contenant une quantité relativement faible de THC seront contrebalancés par une quantité relativement importante de CBD.

2.3. Utilisation et voies d'administration du cannabis^{18 21}

2.3.1. L'utilisation du cannabis

Le cannabis dit « cannabis récréatif » surtout chez les adolescents et jeunes adultes est considéré comme stupéfiant, ainsi sa vente et son achat sont illégaux et répréhensible par la loi.

Les variétés vendues sur le marché noir sont principalement la résine de cannabis (haschich) et l'herbe de cannabis (fleurs séchées brutes) avec des concentrations élevées, voire très élevées en THC (en 2016 un échantillon de résine a révélé un taux maximal de 58% de THC). Aussi, sa composition en cannabinoïde et son origine difficile à connaître font qu'il ne peut pas être utilisé à des fins médicales.

Avec son autorisation de mise sur le marché et l'apparition de nombreuses boutiques spécialisées, le cannabis « bien-être », riche en CBD, est en plein essor. Il est souvent utilisé

pour réduire l'anxiété et favoriser l'endormissement. Son taux de THC est nul voire inférieur à 0,2%, lui et ses dérivés ne sont pas classés comme stupéfiant car ils sont dépourvus d'effet psychoactif et addictif. Toutefois, à forte dose, son utilisation relève de l'usage médical.

Le cannabis médical ou pharmaceutique est produit soit à partir d'extraits naturels de plante, soit de cannabinoïde de synthèse. Il fait l'objet de développements cliniques et d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) par les autorités de santé. Trois molécules sont disponibles le Sativex[®], l'Epidyolex[®] (issu d'actifs extraits de la plante) et le Marinol[®] (issu de molécules de synthèses du THC). Ces médicaments sont à usages restreints et ont des Autorisations Temporaires d'Utilisations (ATU).

Le Sativex[®] a un ratio proche de 1, il a obtenu une AMM en France dans l'indication du traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à la sclérose en plaques chez le patient adulte. Il n'est toujours pas commercialisé car il n'a pas obtenu de remboursement.

L'Epidyolex[®] après avoir longtemps bénéficié d'une autorisation temporaire d'utilisation a reçu son Autorisation de Mise sur le Marché.

Il est indiqué dans le traitement de seconde intention de deux épilepsies infantiles sévères et résistantes aux médicaments antiépileptiques, les syndromes de Lennox-Gastaut et de Dravet) chez les enfants de 2 ans et plus en association avec le Clobazam (benzodiazépine possédant des propriétés anti-convulsivante). Il possède un fort dosage en cannabidiol.

Le Marinol[®] (dronabinol) est une molécule de synthèse qui a obtenu une Autorisation Temporaire d'Utilisation encadrée dans le traitement des douleurs neuropathiques sévères d'origine centrale.

Ce cannabis médical est issu d'une agriculture demandant des soins et des conditions particulières, nécessitant une culture sous serre avec une température hygrométrique et un ensoleillement contrôlé.

2.3.2. Voies d'administration du cannabis

L'usage récréatif se matérialise le plus souvent sous forme de cigarettes fumées. Il peut être sous forme de résine (haschisch) ou sous forme de sommités florales (herbe).

Ce schéma d'administration n'est pas du tout adapté au cannabis médical, car les fumées résultent d'une combustion à température élevée (900°C) générant des composés toxiques à l'origine du cancer du poumon

Les principaux modes d'administrations pour le cannabis médical sont : la vaporisation, les huiles et les gélules. D'autres formes existent et seront à déterminer selon les préférences du patient.

La vaporisation permet, grâce à un vaporisateur, de chauffer l'herbe à une température inférieure à celle de la combustion. Les fleurs séchées sont introduites dans la chambre du vaporisateur et chauffées entre 160 et 220°C. Cette voie d'administration permet un effet plus rapide mais d'une durée d'action moins longue. Elle est intéressante pour les douleurs aiguës et intenses ou paroxystiques.

Les formes orales, telles que les huiles placées sous la langue, ont l'avantage d'un dosage précis en matière de prescription. En effet leur concentration en cannabinoïde est précise et les effets surviennent entre 20 minutes à 1h30 plus tard selon que l'huile est prise sublinguale (sous la langue) ou avalée.

Les gélules ont un mode d'administration similaire aux médicaments conventionnels avec un dosage et une concentration plus précise.

3. Pharmacologie des cannabinoïdes

3.1. Pharmacocinétique²²

Selon les différentes voies d'administrations, l'absorption se fera entre 3 minutes et 1 h 30, et l'effet durera entre 4 et 12 heures. Si 15% à 50% du Δ^9 -THC passe à travers le flux sanguin pour les formes inhalées, 10% à 20% pénètre dans le système sanguin pour les formes orales. Ceci est dû à un fort premier passage hépatique qui conduit à une métabolisation hépatique du THC en dérivé hydroxylé.

Une fois le Δ^9 -THC lié dans 95% à 99% aux protéines du plasma, il va pénétrer dans les organes richement vascularisés et ainsi atteindre, grâce à sa qualité lipophile, les organes riches en lipides tels que le cerveau.

Le cumul lipophilie, présence d'un cycle entéro-hépatique et réabsorption rénale vont prolonger l'effet psychoactif jusqu'à 150 minutes.

Le Δ^9 -THC va être métabolisé au niveau hépatique par les cytochromes P-450 conduisant à la formation d'un métabolite actif majeur, le 11-OH-THC.

Pour une consommation orale la plus grande partie du THC est rapidement hydroxylée par les enzymes microsomiales de la muqueuse intestinale en 11-OH-THC [23].

L'oxydation microsomiale hépatique par le cytochrome P-450 du 11-OH-THC produit le métabolite inactif, acide et hydrosoluble, commence à apparaître dans le sang dans les minutes qui suivent le début de l'inhalation et est éliminé ensuite dans les urines sous forme de glucuronide : le 11-nor-9-carboxy-delta-9-THCCOOH.

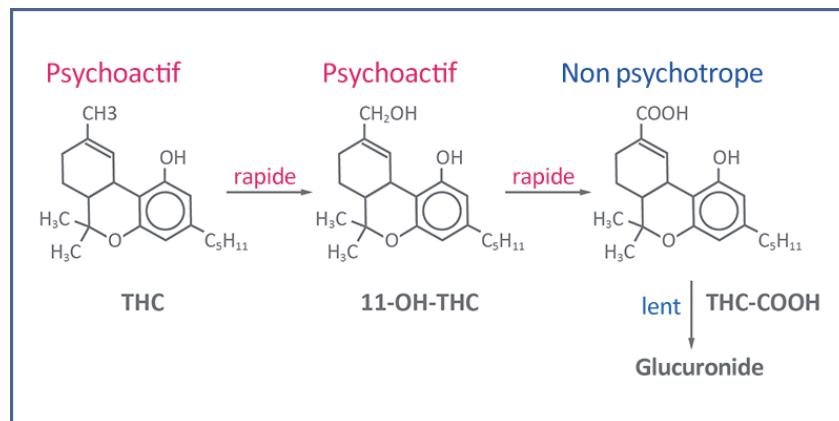


Figure 17 : Métabolisme du Δ^9 -THC

L'élimination se fait de façon exponentielle, dans un premier temps très rapide due à sa captation immédiate par les organes et tissus puis la décroissance se fait de manière très lente. Les demi-vies d'élimination plasmatiques sont respectivement comprises entre 25 et 36 heures pour le THC, entre 12 et 36 heures pour le 11-OH-THC et entre 25 et 55 heures pour le THC-COOH après administration orale ou injection intraveineuse.

L'élimination est retardée par un cycle intense entéro-hépatique des métabolites. En raison de ce cycle et de la forte liaison protéique des cannabinoïdes leur élimination est essentiellement fécale pour 65 à 80%, le reste 20 à 35% par les urines. Après une dose unique de THC, le dépistage urinaire du THC-COOH est positif pendant 3 à 5 jours et peut l'être 12 jours.

Du fait de cette élimination lente, et ce taux de concentration qui diminue lentement, le syndrome de sevrage sera le plus souvent inexistant.

Le Δ^9 -THC étant très lipophile il va franchir la barrière fœtoplacentaire et va se retrouver dans la circulation fœtale. Ainsi, une concentration fœtale identique voir plus élevée est observée dans le sang du fœtus que dans le sang de la mère.

Le cannabinoïde et le cannabidiol, molécules très lipophiles aussi, ont de nombreux points communs avec le Δ^9 -THC comme leur cinétique. En revanche, le volume de distribution et la

biodisponibilité sont plus importants, alors que la demi-vie, de 30 heures, est plus courte. Leur métabolisme est également hépatique, suivant les mêmes voies de dégradation que le Δ^9 -THC. L'élimination se fait dans les selles et dans les urines.

Le cannabidiol non dégradé est préférentiellement éliminé dans les selles, à l'inverse le cannabinoïde est lui éliminé dans les urines.

3.2. Le système ligand-récepteur des cannabinoïdes^{18 23}

C'est à la fin du XX^{ème} siècle grâce aux découvertes du professeur Raphaël Mechoulam et de son équipe, qu'ont été mis en évidence les récepteurs sur lesquels se fixe le THC. Ce système ligand-récepteur peut s'apparenter à une serrure. Lorsque la clef (ici le THC) se fixe sur sa serrure (ici le récepteur du THC), l'effet biologique va être généré.

Il a été mis en évidence deux type de récepteur, les CB₁ (*cannabinoid receptor 1*) et les CB₂ (*cannabinoid receptor 2*).

Les chercheurs se sont alors penchés sur l'éventualité que notre organisme synthétisait des molécules capables de se fixer aux récepteurs cannabinoïdes. Ces molécules ont été nommées « endocannabinoïdes ».

Ce couple composé de réseau de récepteur au cannabinoïde et de molécules endocannabinoïdes est appelé « système endocannabinoïde » et se révèle essentiel pour l'équilibre de nombreuses sensations telles que la douleur, l'anxiété et le bien-être. Ainsi notre organisme nous montre que le cannabis possède son propre système.

3.2.1. Les ligands endogènes et de synthèses.

3.2.1.1. Les endocannabinoïdes²⁴

Cinq molécules synthétisées par les tissus des systèmes nerveux centraux et périphériques ont été isolés. Ces molécules sont des acides gras, donc des molécules très lipophiles.

Parmi elles, l'arachidonoyléthanolamide ou anandamide (AEA) et le 2-arachidonoylglycérol (2-AG). Ce sont les seules molécules endogènes connues pour se fixer aux récepteurs CB₁ et CB₂ et ainsi mimer l'effet biologique du Δ^9 -THC et du CBD. Elles sont généralement synthétisées sur demande à la suite d'un stimulus, tel que le stress.

Ce sont des neurotransmetteurs différents par rapport aux neurotransmetteurs classiques. Ils sont synthétisés dans le cytoplasme des neurones puis stockés dans des vésicules synaptiques. De là, ils sont excrétés par exocytose dans la fente synaptique après une excitation de la terminaison nerveuse par des potentiels d'action.

3.2.1.1.1. L'Anandamide

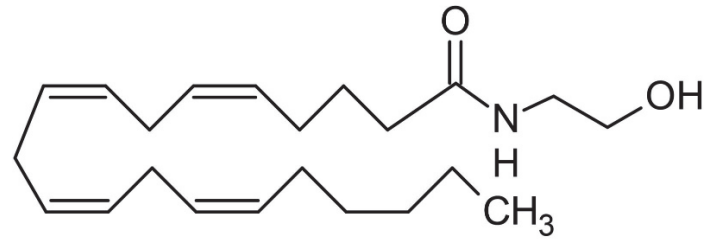


Figure 18 : Molécule d'anandamide

Il s'agit d'une molécule qui a été isolée à partir du cerveau porcine.

La production de l'anandamide implique principalement le transfert de l'acide arachidonique de la phosphatidylcholine à la phosphatidyléthanolamine par le N-acyltransférase (NAT). Ce processus aboutit à la N-arachidonoylphosphatidyléthanolamine (NAPE). La NAPE est ensuite hydrolysée pour former l'anandamide et l'acide phosphatidique par une phospholipase D spécifique de la NAPE.

Dans des conditions physiologiques, la formation d'anandamide ainsi que la resynthèse du précurseur peuvent être initiées au même moment quand les neurones sont dépolarisés et que les niveaux de calcium sont enlevés.

Cette molécule est un neurotransmetteur conventionnel, c'est-à-dire qu'il est préférentiellement synthétisé plutôt que stocké dans les vésicules synaptiques.

Par la suite, les neurones et les astrocytes vont recapturer et hydrolyser l'anandamide, par le biais d'une amiohydrolase des acides gras. Et ainsi former de l'acide arachidonique et d'éthanolamine.

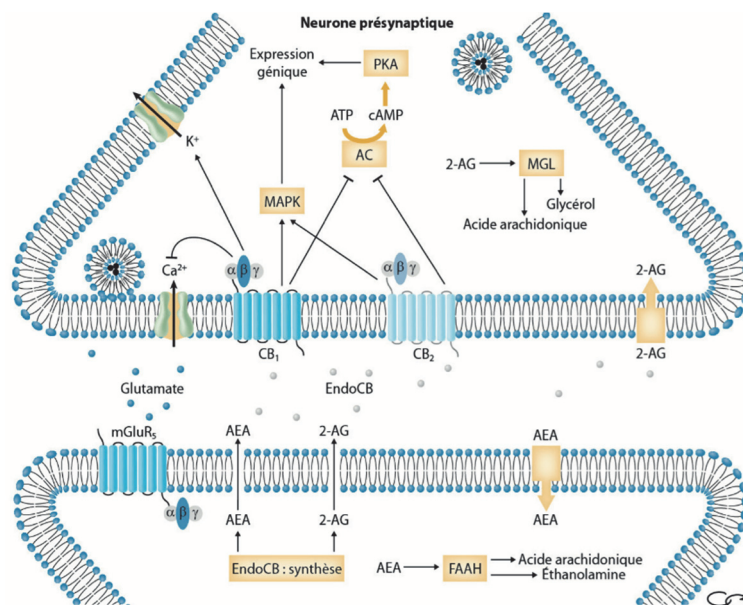


Figure 19 : Voie de l'anandamide

(AC : adénylate cyclase ; AEA : anandamide ; EndoCB : endocannabinoïdes ; FAAH : fatty acid amide hydrolase ; MAPK : mitogen-activated protein kinases ; MGL : monoacylglycérol lipase ; mGluR5 : récepteurs métabotropes du glutamate de type 5 ; PKA : protéine kinase A ; 2-AG : 2-arachidonoylglycérol ; ATP : adénosine triphosphate ; cAMP : adénosine monophosphate cyclique)

Les taux d'anandamide est comparable dans le cerveau au taux de dopamine et de sérotonine. L'anandamide est un agoniste partiel des récepteurs au cannabinoïde et possède une affinité aux récepteurs CB₁ quatre fois supérieure qu'aux récepteurs CB₂.

En plus des effets cannabinoïdes, l'anandamide possède au niveau des astrocytes des spécificités telles qu'une inhibition de la perméabilité des jonctions intracellulaires, une propagation des signaux calciques intercellulaires ainsi qu'une vidange des stocks calciques intracellulaires

3.2.1.1.2. 2-arachidonoylglycérol

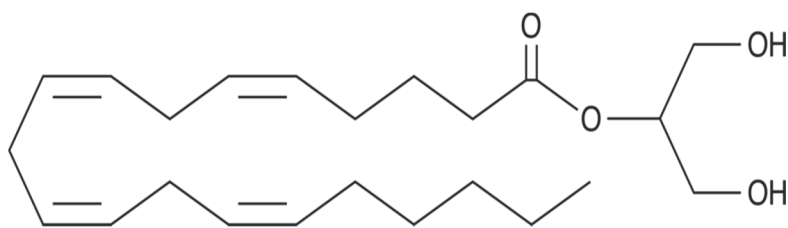


Figure 20 : Molécule 2-arachidonoylglycérol (2-AG)

Cette molécule a été observée au niveau de l'intestin et du cerveau quelques temps après la découverte de l'anandamide. Elle est active sur les deux récepteurs CB₁ et CB₂, et nous protège contre le stress et l'anxiété, tout comme les cannabinoïdes.

Bien que présente en plus grande concentration que l'anandamide (environ 170 fois plus), son activité serait beaucoup moins puissante que celle du Δ^9 -THC ou de l'anandamide.

Ce sont les phospholipides membranaires vont participer à la synthèse du 2-AG qui va être libéré dans la fente synaptique qui vont pouvoir interagir avec les deux types de récepteurs cannabinoïdes situés au niveau pré-synaptique. Une fois l'effet biologique produit, le 2-AG va être hydrolysé par une monoacylglycérol-lipase.

3.2.1.1.3. Les autres endocannabinoïdes

À la suite de nombreuse recherche, ont été isolés :

- Le 2-arachidonoylglycéryl éther est un analogue éther du 2-AG qui se lie et qui active principalement les récepteurs CB₁.
- Le N-arachidonoyldopamine serait un agoniste endogène possible des récepteurs vanilloïdes 1 ainsi qu'un agoniste des récepteurs CB₁.
- Le N-docosatétrénoyl-éthanolamine et le N-di-homo- γ -linolenoyl-éthanolamine qui sont des analogues à l'anandamide. Ils ont été isolés dans le cerveau de porc et ont

démontrés une activité cannabinoïdique ainsi qu'une liaison fonctionnelle au niveau du récepteur CB₁.

- Le virodhamine, qui constitue l'ester de l'acide arachidonique et de l'éthanolamine. Il a une affinité pour les récepteurs CB₂ très supérieure à celle pour les récepteurs CB₁ et pourrait agir comme un antagoniste endogène du récepteur CB₁ et un agoniste CB₂.

3.2.1.2. Les ligands de synthèses¹⁸

Ces ligands ont la propriété de se lier aux récepteurs cannabinoïdes CB₁ et CB₂. Ils sont répartis selon le degré de ressemblance qu'ils possèdent avec le Δ^9 -THC en deux classes en deux classes : les « classiques » et les « non-classiques »

Alors que les ligands « classiques » possèdent une similitude avec le Δ^9 -THC, les ligands « non-classique » ne présentent aucune analogie structurale se fixent sur les récepteurs grâce à leurs chaînes latérales structurées de quatre à neuf carbones saturés.

Ce sont des molécules liposolubles et non polaires, constituées généralement de 22 à 26 carbones. Divisées en sept groupes inscrits au registre des stupéfiants et psychotropes on y retrouve :

- Les naphthoylindoles (par exemple JWH-018, JWH-073 et JWH-398)
- Les naphthylméthylindoles
- Les naphthoylpyrroles
- Les naphthylméthylindènes
- Les phénylacétylindoles (c'est à dire les benzoylindoles, par exemple JWH-250)
- Les cyclohexylphénols (par exemple CP 47,497 et leurs homologues)
- Les cannabinoïdes classiques (par exemple HU-210)

On trouvera également, le dronabinol issu du THC de synthèse et utilisé dans l'arsenal thérapeutique.

Les cannabinoïdes ont montrés une très forte affinité pour les récepteurs CB₁ par rapport à celle du THC.

Certain de ces ligands de synthèses ont partiellement été interdits à la consommation dans certains pays, telle que le Canada ou l'Allemagne, à la consommation du fait de leur extrême similitude extrême avec le cannabis naturel.

3.2.2. Les récepteurs des cannabinoïdes 18

Il existe deux types de récepteurs les CB₁ et les CB₂, ce sont des récepteurs à sept domaines trans membranaires couplés aux protéines G de type Gi/G0 sensibles à la toxine pertussique (PTX).

3.2.2.1. Les récepteurs CB₁

3.2.2.1.1. *Localisation des CB₁*

Ces récepteurs sont retrouvés au niveau du système nerveux central (cerveau et moelle épinière), le système nerveux périphérique et les tissus périphériques de certains organes tels que les testicules, l'utérus, l'intestin, la vessie, ainsi que le système immunitaire, les cellules de la rétine et les cellules endothéliales. Cette large localisation explique que le cannabis thérapeutique agit sur l'ensemble du corps et peut être utilisé dans la prise en charge de différentes pathologies.

Les CB₁ étant très localisés au niveau du cerveau, ils seront impliqués dans les effets psychotropes des cannabinoïdes et à l'origine de l'altération de l'activité locomotive, de l'apprentissage et de la mémoire.

Ils vont également jouer un rôle dans la conduction des neurotransmetteurs au niveau des terminaisons axonales.

3.2.2.1.2. *Pharmacologie des CB₁*

Une fois les récepteurs CB₁ activés par les cannabinoïde, une activation des protéines de couplage G_{i/o} déclenche des réponses intracellulaire telles que :

- L'activation des MAP kinases qui peut à long terme influencer sur la survie, la différenciation, la migration ou la prolifération cellulaire
- L'activation directe des canaux potassiques, conduisant à une hyperpolarisation présynaptique
- L'inhibition de l'adénylate cyclase (enzyme de synthèse de l'AMPc) qui va bloquer indirectement l'enzyme protéine kinase A (PKA). Cela va conduire à l'entrave de la libération des neurotransmetteurs par le blocage de l'entrée d'ion calcium.

En résumé, l'activation des CB₁ gêne la libération de neurotransmetteur et s'oppose à l'arrivée du potentiel d'action en produisant une hyperpolarisation présynaptique.

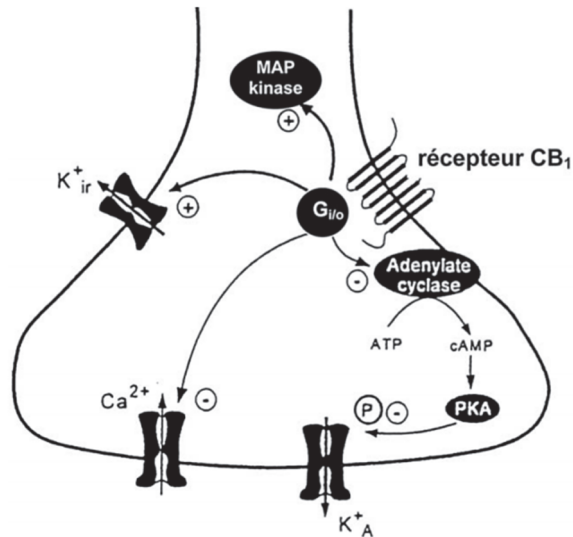


Figure 21 : Pharmacologie des récepteurs CB1

3.2.2.2. Les récepteurs CB₂

3.2.2.2.1. Localisation des CB₂

Les récepteur CB₂ sont majoritairement présents au niveau de la rate, des os, de la peau, du thymus et du pancréas. Ils sont principalement exprimés par les lymphocytes B et T, les cellules tueuses et les macrophages.

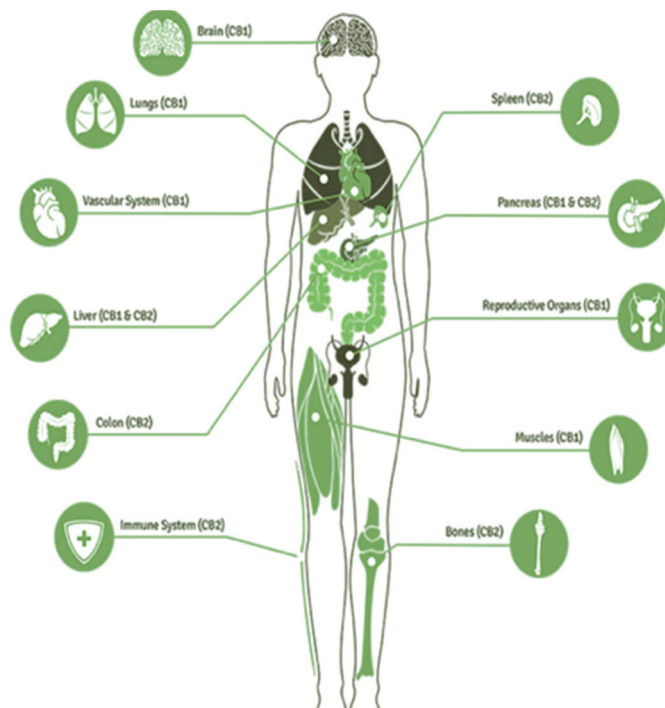


Figure 22 : Localisation des récepteurs CB1 et CB2

3.2.2.2. Pharmacologie des CB₂

Les récepteurs CB₂ génèrent le même mécanisme d'action que les récepteurs CB₁ par l'intermédiaire d'une protéine G_{i/o} à la différence qu'ils n'influent pas sur les canaux calciques et potassiques.

3.2.2.3. Effets obtenus après interaction avec les récepteurs cannabinoïdes ¹⁸

Récepteur CB ₁		Récepteur CB ₂	
Activation	Blocage	Activation	Blocage
Effet psychoactif	Réduction de l'obésité	Action immuno-régulatrice	Réduction de la croissance tumorale
Réduction de la douleur	Réduction de l'addiction	Réduction de la douleur	
Baisse de la pression artérielle	Réduction de la fibrose hépatique	Réduction de la douleur inflammatoire et neuropathique	
Réduction de l'anxiété		Réduction de la neurodégénérescence	
Augmentation de l'appétit			
Effet antiépileptique			
Réduction des désordres neurovégétatifs			

**TROISIEME PARTIE : Le cannabis thérapeutique dans les douleurs
neuropathiques et le rôle du pharmacien d'officine**

1. Mécanisme d'action des Cannabinoïdes dans les douleurs neuropathiques

Les cannabinoïdes agissent sur trois niveaux dans l'apaisement de la douleur, au niveau supra-spinal (central), au niveau spinal, et au niveau périphérique.

1.1. Au niveau supra-spinal²⁵

La preuve directe de l'implication centrale provient de l'observation que l'administration intraventriculaire d'agonistes cannabinoïdes tels que le Δ^9 -THC ou le WIN 55,212-2 dans des régions spécifiques du cerveau, telles que la matière grise périaqueducal et la moelle rostroventromédiale entraînent une sensibilité à la douleur, tandis que l'injection à l'extérieur de la zone n'a aucun effet.

De plus, l'inactivation de la moelle osseuse ventromédiane antérieure a aboli les effets analgésiques (mais non locomoteurs) produits par l'injection systémique de WIN 55,212-2.

Il est important de noter que les cannabinoïdes ont les mêmes effets que la morphine, mais différents, sur les principaux circuits du tronc cérébral impliqués dans la régulation de la douleur.

L'analgésie induite par les cannabinoïdes est en partie due à l'activation des mécanismes spinaux noradrénergiques descendants.

L'administration intrathécale lombaire inférieure de yohimbine, un antagoniste α_2 -noradrénergique, bloque les effets antinocicepteurs du Δ^9 -THC administré par voie intraveineuse. La yohimbine n'a pas réussi à bloquer la tonicité ou l'hypothermie induite par le Δ^9 -THC, démontrant la spécificité relative de l'implication du système noradrénergique pour l'analgésie. En revanche, il est peu probable que les récepteurs alpha 2-adrénergiques et sérotoninergiques jouent un rôle important dans ce cas. Ces résultats soutiennent l'hypothèse selon laquelle la composante supra spinale impliquée dans l'analgésie induite par les cannabinoïdes met à contribution le système spinal noradrénergique descendant.

1.2. Au niveau spinal²⁵

L'injection d'un agoniste dans l'espace sous-arachnoïdien provoque un soulagement de la douleur. Les réponses aux cannabinoïdes peuvent être déterminées comme auparavant en observant des mesures comportementales, électrophysiologiques et des changements dans

l'expression du gène *c-fos*, marqueur de la douleur dans la corne dorsale de la colonne vertébrale.

Il code une protéine *fos* de fonction inconnue, mais les chercheurs pensent qu'il s'agit d'un bon marqueur pour l'activation du système nocicepteur de la moelle épinière.

Ces données sont cohérentes avec la présence de récepteurs cannabinoïdes situés dans la même région de la moelle épinière. Des études électrophysiologiques ont abouti à la même conclusion, avec des preuves que les récepteurs CB1 sont exprimés dans les interneurons qui inhibent la libération de GABA et de glycine et dans les neurones afférents primaires qui inhibent la libération de glutamate.

Il a été montré que l'administration intrathécale d'anandamide bloque l'hyperalgésie thermique induite par l'injection de carraghénane dans les pattes postérieures des souris, et en l'absence d'inflammation, cette dose ne modifie pas le seuil normal de sensibilité à l'hyperthermie

1.3. Au niveau périphérique

L'implication des effets périphériques dans l'analgésie cannabinoïde peut être intéressante pour le développement d'analgésiques sans effets psychoactifs.²⁶

Les premiers résultats dans ce sens viennent de la mise en évidence analgésique de type cannabinoïde administrée par voie topique sans effet systémique. Par conséquent, dans un modèle d'hyperalgésie induite par l'inflammation au formol sous cutané, l'administration topique d'agoniste des cannabinoïdes du récepteur CB1 atténuent les réponses en deux phases le comportement observé après injection sous-cutanée de formol, mais ni les récepteurs CB2, ni les opioïdes ne sont impliqués dans ce mécanisme.²⁵

Premièrement, l'administration des énantiomères de WIN 55 212-2 et WIN 55 212-3 n'a eu aucun effet analgésique. Cependant, la liaison aux récepteurs est stéréospécifique et seule la forme lévogyre, donc WIN 55 212-2, peut s'y lier pour les activer. Ainsi, l'effet observé avec WIN 55 212-2 provient bien de la liaison du ligand au récepteur. Cependant, WIN 55 212-2 n'est pas un agoniste spécifique du récepteur CB1. Il était donc nécessaire d'utiliser un antagoniste spécifique de CB1, le SR 141716A, pour déterminer si l'effet était lié à l'activation des récepteurs CB1, CB2 ou les deux.

Dans les expériences précédentes, l'antagoniste était administré avant l'injection de l'agoniste. Aucun effet analgésique n'a été observé : en effet, les récepteurs CB1 sont bloqués par les antagonistes, et les agonistes ne peuvent pas se lier à eux pour exercer leurs effets. En revanche, il est capable de se lier aux récepteurs CB2, mais sans aucune propriété analgésique : donc, les récepteurs CB1 sont impliqués dans l'effet analgésique des cannabinoïdes, alors que les récepteurs CB2 ne le sont pas.²⁶

D'un point de vue anatomique, il est aujourd'hui certain que les récepteurs CB1 sont synthétisés au niveau des cellules du ganglion rachidien et insérés sur les terminaisons périphériques suggérant un substrat anatomique pour l'analgésie périphériques en rapport avec les récepteurs CB2 qui ne sont pas synthétisés dans le ganglion spinal.

Fait intéressant, cependant, le rôle des cannabinoïdes sur les récepteurs CB2 dans les mastocytes pour réduire directement libérer des facteurs inflammatoires. En fait, l'anandamide présente des propriétés anti- inflammatoires et le 2-AG inhibent l'interleukine-2. Selon un autre rapport, 2-AG inhibe la formation de TNF- α et d'intermédiaires radicalaires Oxygénation in vitro sans affecter la sécrétion de NO (oxyde) acide nitrique). De plus, le 2-AG inhibe la production de TNF- α in vivo²⁵

En conclusion, nous savons que les stimuli douloureux activent les récepteurs CB1 aux niveaux centraux, rachidien et périphérique. Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer le mécanisme d'action :

- Inhibition directe de la libération de GABA dans la substance grise périaqueducale et dans la ligne médiane antérieure de la moelle épinière,
- Inhibition directe du glutamate dans la moelle épinière²⁷
- Désinhiber la libération de noradrénaline liée à ses récepteurs D2 : l'effet analgésique du Δ 9-tétrahydrocannabinol est en effet inhibé lors de la co-administration d'antagonistes des récepteurs D2, alors que ceux-ci sont renforcés lors de la co-administration.²⁸

2. Études cliniques

- 1) Une étude a été réalisée sur 125 patients souffrant de douleurs périphériques sur une période de cinq semaines. Elle montre l'effet du Δ^9 -THC et du cannabidiol en spray sublingual. Cette étude est randomisée contre placebo, en double aveugle. 63 patients ont reçu des extraits de cannabis et 62 ont reçu un placebo. La réduction score au niveau de l'intensité de la douleur évaluée sur une échelle de 1 à 10 selon l'EVA s'est avérée plus importante pour les receveurs de cannabinoïde (-1,48 points) contre -0,52 point pour les patients placebo. Une sédation ainsi que des effets secondaires intestinaux ont été signalés (18% pour les patients sous cannabinoïde contre 3% chez les patients placebos). Après 52 semaines d'études, les effets ressentis initialement se sont confirmés sans augmentation de dose ni de toxicité. ²⁹
- 2) Dans une étude, effectuée au Royaume-Uni, les chercheurs ont comparé la Dihydrocodéine (opioïde de faible intensité) avec le Nabilone (cannabinoïde de synthèse). L'étude est randomisée et en double aveugle sur une durée de 14 semaines. Les patients étaient âgés de 23 à 84 ans et souffraient de douleurs neuropathiques chroniques. Les patients ont reçu un dosage maximal de 240 mg de Dihydrocodéine ou 2 mg de Nabilone par voie orale. Les résultats ont été mesurés par l'échelle visuelle analogique (EVA). Les chercheurs ont également évalué le sommeil, la qualité de vie et la fonction psychométrique (façon dont la personne se sert de son côté droit et son côté gauche). Des effets secondaires ont été recensés à l'aide d'un questionnaire. Il s'est avéré que les douleurs étaient soulagées plus efficacement avec la Dihydrocodéine et avec moins d'effets secondaires. ³⁰
- 3) Une étude sur des patients atteints du VIH et de douleurs neuropathiques (polyneuropathie distale prédominante sensorielle) réfractaires à au moins deux autres classes d'antalgiques a été réalisée. Elle consistait à inhaler des fumées de cannabis sous forme de cigarette contenant 1 à 8% de Δ^9 -THC. Élaborée en milieu hospitalier, 127 volontaires ont été sélectionnés sur lesquels 34 étaient admissibles. L'étude consistait à fumer 4 cigarettes par jour pendant 5 jours consécutifs au cours des 4 semaines de test, séparé par 2 semaines sans fumer. Parmi les patients, le score de douleur a diminué de 30% (3,3 points) contre 0,46 points pour le placebo. Les chercheurs ont conclu que le cannabis est efficace chez les patients ayant des douleurs réfractaires aux autres

analgésiques et que le cannabis fumé est mieux toléré car il y a eu moins d'effets secondaires ressentis.³¹

- 4) Lors d'une autre étude clinique à l'hôpital général de San Francisco auprès de 50 patients atteints du VIH et souffrant de douleur neuropathique, l'inhibition de cannabis en comparaison avec la prise de placebo, permit une réduction significative de la douleur. Les patients furent classés dans deux groupes au hasard, dans lesquels on imposait de fumer soit des cigarettes de cannabis (3,56% de THC soit environ 25 mg de THC) trois fois par jour pendant cinq jours, soit des cigarettes de placebo identiques sans cannabinoïde. 31 patients utilisaient d'autres analgésiques (opiacé et gabapentine) et continuèrent de les prendre pendant l'étude en dosage régulier. Le cannabis permit de réduire les douleurs quotidiennes en médiane de 34% alors que le placebo ne les réduisit que de 17%. Une diminution de plus de 30% des douleurs fut observée chez 52 % des patients du groupe cannabis. Cette baisse fut de 24% chez le groupe placebo.³²
- 5) Des essais ont été réalisés sur des patients diabétiques atteints de douleurs neuropathiques périphériques (DPN). 30 patients sont inclus dans cette étude contrôlée et randomisés, ils ont reçu quotidiennement du Sativex ou un placebo. La principale mesure des résultats était le changement des scores quotidiens moyens de la douleur, et les mesures secondaires des résultats comprenaient des évaluations sur la qualité de vie. On constata une amélioration significative des scores de la douleur dans les deux groupes, mais le changement entre les groupes n'a pas été significatif. Il n'y a pas eu de différences sensibles dans les mesures des résultats secondaires. Les patients souffrant de dépression avaient des scores de douleur de base significativement plus élevés qui se sont améliorés quelle que soit l'intervention. Ce tout premier essai évaluant l'efficacité du cannabis a montré qu'il n'était pas plus efficace que le placebo dans le DPN douloureux. La dépression a été un facteur de confusion majeur et pourrait avoir des implications importantes pour les futurs essais sur le DPN douloureux.³³
- 6) Une étude a été mise en place dans le but d'évaluer l'efficacité, la tolérance et l'innocuité des médicaments à base de cannabis (à base de plantes de synthèse) par rapport à un placebo ou à des médicaments conventionnels pour les affections avec douleur neuropathique chronique chez les adultes.

Les essais contrôlés randomisés se sont réalisés en double aveugle avec du cannabis médical, des médicaments dérivés de plantes de cannabis et de cannabis synthétique par rapport à un placebo ou à tout autre traitement actif des affections avec douleur neuropathique chronique chez l'adulte, avec une durée de traitement d'au moins deux semaines et au moins 10 participants par bras de traitement. Il est inclus 16 études avec 1750 participants. Les études ont duré de 2 à 26 semaines et ont comparé un spray oromucosé à une combinaison d'origine végétale de tétrahydrocannabinol (THC) et de cannabidiol (CBD) (10 études), un cannabinoïde synthétique imitant le THC (nabilone) (deux études), inhalé l'herbe de cannabis (deux études) et du THC d'origine végétale (dronabinol) (deux études) contre un placebo (15 études) et un analgésique (dihydrocodéine) (une étude).

Les chercheurs ont défini les études avec :

- 0 à 2 risques de jugements de biais incertains ou élevés comme étant des études de haute qualité,
- 3 à 5 risques de jugement de biais incertains ou élevés comme des études de qualité moyenne
- 6 à 8 risques de jugement de biais incertains ou élevés être des études de faible qualité.

La qualité des études était faible dans deux études, modérée dans 12 études et élevée dans deux études. Neuf études présentaient un risque élevé de biais pour la taille de l'étude.

Nous avons évalué la qualité des preuves selon le grade comme étant très faible à modérée. Les premiers résultats montrent que les médicaments à base de cannabis peuvent augmenter le nombre de personnes obtenant un soulagement de la douleur de 50% ou plus par rapport au placebo (21% contre 17%) 1001 participants, huit études, preuves de faible qualité.

Nous avons évalué les preuves d'amélioration de l'impression globale de changement du patient avec le cannabis comme étant de très faible qualité (26% contre 21%) 1092 participants, six études.

Plus de participants se sont retirés des études en raison d'événements indésirables avec des médicaments à base de cannabis (10% des participants) qu'avec un placebo (5% des participants) (1848 participants, 13 études, preuves de qualité moyenne).

Nous n'avons pas suffisamment de preuves pour déterminer si les médicaments à base de cannabis augmentaient la fréquence des événements indésirables graves par rapport au placebo (1876 participants, 13 études, preuves de faible qualité).

Les médicaments à base de cannabis augmentent probablement le nombre de personnes obtenant un soulagement de la douleur de 30% ou plus par rapport au placebo (39% contre 33%). (1586 participants, 10 études, preuves de qualité modérée).

Les médicaments à base de cannabis peuvent augmenter les effets indésirables du système nerveux par rapport au placebo (61% contre 29%).³⁴

7) La recherche scientifique fondamentale actuelle et les données d'essais contrôlés randomisés (ECR) récents évaluant le cannabis médical pour le traitement de la douleur neuropathique. Ces études impliquaient des patients présentant diverses étiologies de douleur neuropathique et incluaient du cannabis médical avec différentes concentrations de THC et différentes voies d'administration. Plusieurs ECR ont démontrés l'efficacité du cannabis médical pour le traitement de la douleur neuropathique, avec des valeurs du nombre nécessaire à traiter similaires à celles des pharmacothérapies actuelles. Bien que limités par la petite taille des échantillons et la courte durée de l'étude, les preuves semblent soutenir l'innocuité et l'efficacité de la vaporisation de cannabis à faible dose à court terme et de l'administration muqueuse orale pour le traitement de la douleur neuropathique. Les résultats suggèrent que le cannabis médical peut être aussi tolérable et efficace que les agents neuropathiques actuels. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour déterminer les effets à long terme de la consommation de cannabis médical. En outre, les recherches continuent pour optimiser le dosage, les ratios de cannabinoïdes et d'autres voies d'administration peuvent aider à affiner le rôle thérapeutique du cannabis médical pour la douleur neuropathique.³⁵

8) Selon une étude porté sur le traitement des symptômes de douleur neuropathique (NP) associés à la sclérose en plaques (SEP). Un essai clinique visait à montrer le rapport bénéfique / risque positif du dronabinol. 240 patients atteints de SEP avec NP centrale sont entrés dans une étude de phase III contrôlée par placebo de 16 semaines suivie d'une période ouverte de 32 semaines. Une centaine de patients ont continué le traitement jusqu'à 119 semaines. Le critère d'évaluation principal était le changement d'intensité de la douleur sur l'échelle d'évaluation numérique en 11 points sur une période de traitement de 16 semaines. La tolérance a été évaluée sur la base des effets indésirables (EI), des signes de dépendance et d'abus. L'intensité de la douleur pendant 16 semaines de traitement par dronabinol et placebo a été réduite de 1,92 et 1,81 point sans différence significative entre les deux ($p = 0,676$). Bien que la proportion de

patients atteints d'EI ait été plus élevée sous dronabinol par rapport au placebo (50,0 vs 25,9%), elle a diminué pendant l'utilisation à long terme du dronabinol (26%). Aucun signe d'abus de drogues et un seul cas possible de dépendance s'est produit. Les résultats de l'essai démontrent que le dronabinol est une option de traitement à long terme sûre.³⁶

9) Les chercheurs ont mené une étude croisée à double insu, contrôlée contre placebo, évaluant l'efficacité analgésique du cannabis vaporisé chez des sujets, dont la majorité éprouvaient des douleurs neuropathiques malgré le traitement traditionnel. 39 patients souffrant de douleurs neuropathiques centrales et périphériques ont subi une procédure normalisée pour inhaler du cannabis à dose moyenne (3,53 %), à faible dose (1,29 %) ou placebo, le résultat principal étant l'intensité visuelle de la douleur à l'échelle analogique. Les effets secondaires psychoactifs et la performance neuropsychologique ont également été évalués. Des modèles de régression à effets mixtes ont montré une réponse analgésique au cannabis vaporisé. Il n'y a pas eu de différence significative entre les résultats des 2 groupes de doses actives ($P > 0,7$). Le nombre nécessaire pour traiter (NNT) pour atteindre une réduction de 30 % de la douleur était de 3,2 pour le placebo par rapport à la faible dose, de 2,9 pour le placebo par rapport à la dose moyenne et de 2,5 pour la dose moyenne par rapport à la dose faible. Comme ces NNT sont comparables à ceux des analgésiques neuropathiques traditionnels, le cannabis a une efficacité analgésique, la faible dose étant un analgésique aussi efficace que la dose moyenne. Les effets psychoactifs étaient minimes et bien tolérés, et les effets neuropsychologiques étaient de durée limitée et facilement réversibles en 1 à 2 heures. Le cannabis vaporisé, même à faibles doses, peut présenter une option efficace pour les patients souffrant de douleurs neuropathiques résistantes au traitement.³⁷

10) En 2001, des médecins du service antidouleur du VHU de Cologne (Allemagne) ont publié les premiers résultats sur l'application médicale du Dronabinol chez 6 patients souffrant de douleur. Aucun traitement n'avait pu les soulager suffisamment, ni opiacé ni d'autre antalgique puissant. Sur trois des 6 patients, le Dronabinol dosé de 2,5 à 10 mg par jour a eu pour résultat « l'atténuation satisfaisante de la douleur ».³⁸

11) Dans une étude de l'université de Californie, des doses réduites ou modérées de cannabis inhalé ont été administrées à 39 patients atteints de neuropathies dans le but de réduire leurs douleurs (wilsey et al). Les participants recevaient soit une dose de

cannabis moyenne à faible, qu'ils inhalaient à l'aide d'un vaporisateur, soit un simple placebo. Malgré les traitements conventionnels, la plupart des participants souffrirent de douleurs neuropathiques centrales ou périphériques. Aucune différence significative ne fut remarquée entre les 2 groupes qui avaient inhalé des doses de cannabis faibles ou moyennes. Les auteurs de l'étude affirment donc que ces résultats « sont comparables aux médicaments inhibiteurs de douleurs neuropathique traditionnelle. Ils concluent que le cannabis inhalé démontre, même à faible dose, qu'il est une option pour les patients souffrants de douleurs neuropathiques résistantes au traitement. »³⁷

12) Dans les cas de douleurs neuropathiques pouvant se développer comme séquelles tardives d'un diabète, les cannabinoïdes étaient bénéfiques. Ainsi le Nabilone, dérivé synthétique du THC, permet de réduire les douleurs des patients atteints de diabète et souffrant de douleurs neuropathiques périphériques que les autres médicaments ne peuvent inhiber. 37 patients ont reçu pendant 4 semaines du Nabilone cannabis synthétique en plus de leur traitement actuel. Parmi eux, 26 ont ressenti une diminution supplémentaire de leur douleur de plus de 30% et 11 n'ont pas répondu au traitement.³⁹

13) Dans une autre étude, des chercheurs israéliens ont suivi 2736 patients âgés de plus de 65 ans pendant 6 mois. Plus de 60% d'entre eux ont bénéficié de cette prescription médicale dans le but d'apaiser une douleur. À la fin de l'étude, plus de 93% des 901 répondants ont rapporté une réduction de leur douleur, passant d'un score de 8 à 4 sur l'échelle de 10. Enfin et c'est important plus de 60% des patients qui rapportaient une qualité de vie mauvaise ou très mauvaise ont vu leur qualité de vie passer de bonne à très bonne, preuve que cette prescription s'est révélée globalement efficace. Quant aux effets secondaires rares, ils se traduisent dans 9,7% des cas par des vertiges et dans 7,1% par une sensation de bouche sèche. Le cannabis médical a de surcroît permis l'arrêt ou la réduction des antalgiques opioïdes après 6 mois de prise chez 18% des participants. Ces traitements sont aujourd'hui reconnus pour leurs risques de dépendance très importants, ce qui n'est pas le cas avec le cannabis.⁴⁰

3. Discussion des études et témoignages

3.1. Discussion

Des résultats positifs ont été en faveur du soulagement des douleurs neuropathiques à l'aide du cannabis thérapeutique dans 9 études (1, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 12, 13) sur les 13 observées ci-dessus. Les résultats ont été sans effets significatifs dans les études 5, 8, 11.

Dans l'étude 2 les opioïdes de faibles intensités se sont révélés plus efficaces dans le traitement des douleurs neuropathiques que le Nabilone.

Des effets indésirables ont été perceptibles dans les études 1, 2, 3, 6 et 8. Avec une tolérance plus acceptable pour les formes inhalées, et une diminution de ces effets indésirables au fur et à mesure du temps.

Aux vues de ces différentes études, nous pouvons donc conclure que le cannabis thérapeutique joue un rôle dans l'arsenal thérapeutique pour lutter contre les douleurs neuropathiques.

Malgré le possible survenu d'effets indésirables, le cannabis est une source de traitement de cette pathologie. Le tout est de trouver le bon ratio en THC/CBD correspondant au patient.

3.2. Témoignage de malades¹⁸

Ces témoignages s'appuient sur des expériences personnelles et sans encadrement médical mais les patients sont les premiers acteurs de leur maladie et leur témoignage est primordial.

Jacques, traumatisé médullaire

Je suis paraplégique, je n'ai plus l'usage de mes jambes, j'ai des douleurs neuropathiques très violentes dans les jambes, qui m'empêchent de dormir. J'ai pris de la morphine, de l'opium en résine. C'est mon neurochirurgien qui m'a parlé du cannabis. J'ai un copain qui a une sclérose en plaque qui achète sur le marché noir, j'ai acheté le même je n'ai pas senti de soulagement immédiat, mais seulement au bout de quelque jour.

Arnaud, myopathie

Depuis vingt ans j'utilise des fleurs séchées de cannabis en vaporisation. Je cultive différentes variétés pour obtenir des effets spécifiques : une variété pour l'appétit et le tonus musculaire, une autre pour les douleurs et la relaxation musculaire, une troisième pour ses effets sédatifs. Je vaporise la journée et le soir j'utilise la voie orale.

Pascal, atteint d'une adrénomyélongue neuropathie

J'ai une maladie neurologique, génétique et orpheline qui me provoque des douleurs neuropathiques et de la spasticité. Je me déplace en fauteuil roulant et je souffre de façon continue, des douleurs dans les jambes en permanence. Je ne sais que j'ai des jambes que parce qu'elles me font constamment mal. Le cannabis m'a changé la vie. Mes douleurs sont beaucoup plus supportables, et je retrouve des sensations dans mes jambes.

Jeanne, spondylarthrite ankylosante

Après avoir pris une liste incroyable de médicaments en tous genres, anti-inflammatoire, opiacé, j'ai testé le cannabis et j'ai découvert qu'il est le meilleur antidouleur. Je vais de mieux en mieux. J'utilise du cannabis en gélules et en vaporisation lors des crises douloureuses. J'apprends à gérer mes douleurs et j'adapte ma consommation. J'ai retrouvé une vie de famille et mon moral est bien meilleur. J'ai pu arrêter tous les médicaments, et n'ai plus de problème d'estomac.

4. Expérimentation menée en France⁴¹

L'expérimentation du cannabis à usage médical a été lancée le 26 mars 2021. Elle a pour premier objectif d'évaluer la faisabilité du circuit de mise à disposition du cannabis pour les patients : prescription par les médecins, délivrance par les pharmaciens, approvisionnement en produits et suivi des patients.

Le second objectif est de recueillir les premières données françaises sur l'efficacité et la sécurité de son utilisation dans un cadre médical en vue de déterminer si elle pourra, à terme, être généralisée.

Cette expérience inclut les patients atteints de certaines formes d'épilepsies sévères et pharmaco résistantes, certains symptômes rebelles en oncologie (liés aux cancers ou à ses traitements), aux situations palliatives, spasticité douloureuse de la sclérose en plaque, spasticité douloureuse des pathologies du système nerveux central, et des douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapeutiques accessibles.

4.1. Sélection des patients

Tout d'abord, les patients sont retenus selon des critères généraux d'inclusion ou de non-inclusion.

Les critères d'inclusion communs à toutes les indications ou situations cliniques retenues

Le traitement par cannabis médical peut être mis en place uniquement chez des patients :

- Répondant aux critères d'inclusion spécifiques d'au moins une des 5 indications énumérés précédemment

Et

- Étant dans une situation de soulagement insuffisant ou d'une mauvaise tolérance (effets indésirables) des thérapeutiques médicamenteuses ou non, accessibles.

Les critères de non-inclusion communs à toutes les indications ou situations cliniques retenues

Le traitement par cannabis médical ne peut pas être mis en place :

- En cas d'impossibilité du patient à donner son consentement libre et éclairé, en personne ou, le cas échéant, par son ou ses représentants légaux (titulaires de l'autorité parentale, curateur, tuteur...)
- En cas d'absence de compréhension des questionnaires ou d'impossibilité de suivi
- En cas de contre-indication au cannabis médical

Les patients souffrants de douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapeutiques accessibles doivent, en plus des critères généraux d'inclusion ou de non-inclusion, présenter des critères d'inclusion spécifiques qui sont :

- Des douleurs neuropathiques périphériques ou centrales probables ou définies selon les critères internationaux (Finnerup et al 2016). Il peut donc s'agir de douleurs neuropathiques post traumatiques, post chirurgicales, sciatiques chroniques, polyneuropathies, douleurs post zostériennes, douleurs fantômes, douleurs des blessés médullaires, de la SEP, post AVC (si maladie cardio-vasculaire stabilisée et/ou ancienneté de plus de 12 mois d'un accident cardio-vasculaire : cela peut faire l'objet d'un avis spécialisée préalable à l'inclusion du patient, surveillance minimale tensionnelle recommandée)
- Score au questionnaire DN4 $\geq 4/10$ (Bouhassiraetal2005)
- Des douleurs chroniques (≥ 6 mois) d'intensités $\geq 5/10$ en moyenne (score numérique de 0 à 10) au moment de l'inclusion
- Des douleurs réfractaires aux traitements pharmacologiques de première et seconde intention des DN (Moisset et al 2020)

- Des douleurs présentes de façon quotidienne ou quasi quotidienne (au moins quatre jours sur sept) continues ou paroxystiques.

Cette inclusion pourra se mettre en place soit en structure de référence, sur proposition du médecin de la structure après vérification des critères d'inclusion ou sur demande du patient, soit en ville sur proposition du médecin généraliste ou à la demande du patient, qui est alors orienté vers une structure de référence (lettre de liaison médicale), après vérification des critères d'inclusion.

4.2. Prise en charge des patients

Une fois le patient inclus dans l'étude, un recueil du consentement du patient est rédigé, avec une inscription au registre de suivi patient (Recann) et une dispensation d'une attestation d'inclusion et d'une ordonnance sécurisée. Le patient peut choisir son pharmacien d'officine et son médecin généraliste parmi ceux qui auront suivi une formation adéquate et faisant partie des structures de référence pour la délivrance des médicaments à base de cannabis et le suivi des patients.

La dispensation de médicament se fera sous présentation de l'ordonnance dans les 3 jours après la prescription.

Soit en structure de référence le patient présente son ordonnance à la pharmacie de l'établissement dite "pharmacie à usage intérieur" (PUI) participante et autorisée à rétrocéder

Soit en ville, le patient présente son ordonnance au pharmacien d'officine volontaire et formé, qu'il a désigné.

Le patient sera suivi tout au long de son traitement par des consultations classiques en structure de référence ou avec le médecin libéral, volontaire et formé, désigné à minima une fois par mois pour le renouvellement de l'ordonnance. Ou lors de consultations longues en structure de référence volontaire et au cours des 1^{er}, 3^{ème}, 6^{ème}, 12^{ème}, et 18^{ème} mois.

Les formes de médicaments mis à disposition sont les sommités fleuries de cannabis à vaporiser pour inhalation, et les huiles administrées par voie orale. L'ANSM a exclu la voie d'administration fumée pour le cannabis médical.

Les médicaments sont disponibles selon différents ratios THC/CBD (THC dominant, équilibre entre THC/CBD et CBD dominant).

L'expérimentation prendra fin 24 mois après l'inclusion du patient.

4.3. Premiers résultats de l'expérimentation^{42 43}

Un an après la mise en place de l'expérimentation, plusieurs résultats commencent à émerger. Les retours des patients et des professionnels de santé sont globalement positifs tant au niveau de l'efficacité des traitements que vis-à-vis de l'évolution du dispositif. Malgré le fait que certaines personnes sortent de l'expérimentation avec regrets, sans bénéfice appréciable par rapport à leur pathologie, beaucoup montrent une amélioration notable de leur état de santé, et surtout de leur bien-être. Les résultats les plus satisfaisants ont été observés chez les patients souffrant de douleurs neuropathiques ou de sclérose en plaque.

Le chef de service de pharmacologie médicale du CHU de Clermont-Ferrand, relate qu'il y a une personnalisation importante des traitements, sur les 18 patients, aucun n'a la même posologie et que le ration THC/CBD est optimisé pour chaque patient dans les douleurs neuropathique. Un petit nombre de patients sortent de l'expérimentation avec regret sans bénéfice perceptible vis-à-vis de leur pathologie.

Au-delà du traitement de la douleur elle-même, la prise en charge du patient est primordiale avec une amélioration de la qualité de vie, que ce soit au niveau sommeil, moral, ou diminution de l'anxiété. Sur ce point de vue, les patients ont montré une amélioration importante voir très importante.

5. Le rôle du pharmacien d'officine

Les pharmaciens jouent un rôle important dans les nouvelles missions qui lui sont attribuées. Hormis le fait qu'il soit le seul à pouvoir dispenser les médicaments et le seul à connaître l'art de la délivrance, il est le lien entre le patient et l'hôpital.

Le pharmacien peut ainsi orienter le patient vers une structure de référence pour qu'il puisse être intégré dans le programme d'expérimentation. Le patient viendra récupérer son traitement ainsi que les conseils adaptés à la délivrance de son ordonnance de cannabis thérapeutique.

Une formation de e-learning est nécessaire pour pouvoir délivrer l'ordonnances thérapeutique. Le pharmacien devra ainsi commander les spécialités en l'occurrence les sommités fleuries de cannabis ou les huiles auprès d'un grossiste étranger. Puis devra délivrer les conseils adéquates concernant le vaporisateur.

Il se devra d'être vigilant sur les effets indésirables ainsi que sur le changement de comportement du patient.

Le pharmacien a la chance de voir le patient une fois par mois minimum lors de la délivrance et pourra lui proposer si le patient le souhaite un entretien pharmaceutique d'une durée de 30 minutes pour estimer si le traitement est suffisant ou si les douleurs du patient sont soulagées. Malgré l'engouement de certains patients et leurs attentes parfois énormes pour ces nouveaux traitements, le pharmacien devra avertir le patient sur l'éventuel échec du traitement et ainsi il pourra le diriger vers d'autre spécialiste.

Le pharmacien arrive en relais de l'hôpital et peut à tout moment joindre le centre référent de l'expérimentation pour toute demande sur le traitement ou sur le patient. Et éventuellement demander à faire une réunion multidisciplinaire à distance.

CONCLUSION

Le cannabis est une nouvelle thérapeutique utilisée pour lutter contre les douleurs neuropathiques. Il est devenu depuis plusieurs années la référence en matière de recherche. Et les essais réalisés dans les différents pays, et les recherches approfondies réalisées permettent d'affirmer l'intérêt et l'efficacité du cannabis dans la lutte sur les douleurs neuropathiques.

La douleur est donc un processus physiologique très handicapant qui influe sur la qualité de vie des patients. Malgré les traitements conventionnels disponibles sur le marché, certains sont insuffisants pour répondre aux traitements des douleurs.

La France a réalisé une expérimentation qui a démontré depuis un an le bien être apporté au patient. Malgré un engouement très important, certains patients sont ressortis de l'expérimentation sans réelles améliorations.

Le pharmacien joue donc un rôle central dans la dispensation du cannabis thérapeutique, en plus d'être le gardien des médicaments, il est le gestionnaire des commandes pour le cannabis et joue surtout un rôle d'observateur car il est en contact direct à l'écoute des patients.

Ainsi le cannabis médical à encore une longue vie devant lui, avec bientôt l'arrivée d'une filière française de production de cannabis thérapeutique, un statut réglementaire de ces médicaments avec remboursement et des règles de prescription où le pharmacien jouera un rôle plus que central dans la gestion et la conservation des spécialités à base de cannabis.

BIBLIOGRAPHIE

1. LAZORTHE Y. Evolution de la prise en charge de la douleur dans l'histoire de la médecine.
2. DESPOUY O. Histoire des conceptions et des traitements de la douleur dans le monde occidental de l'antiquité gréco-romaine jusqu'à la fin du XIX^e siècle. Thèse de Médecine, Université Paul Sabatier, Toulouse, 1998.
3. LORIN F. La douleur dans la Grèce antique. Douleur et Analgésie, Edition Médecine et Hygiène, Genève. 2005, vol. 18.p9-11.
4. REY R. Histoire de la douleur. La découverte « poche » Paris, 1993, 414p.
5. Cours de 3^{ème} année de pharmacie marseille, HACHE G.
6. INSERM. Dossiers d'informations : la douleur.
7. Cours IDE <http://recap-ide.blogspot.com/2014/11/la-douleur-physiologie.html>
8. FAVRAUD S. Douleur cancéreuse et la prise en charge. Thèse de Doctorat en Pharmacie. Limoges. Université de Limoges, 2010, 132p.
9. Le champ magnétique freine la conduction nerveuse. VIAL Monique. <https://blog.magnetotherapie.fr/2018/09/03/conduction-nerveuse-de-la-vitesse-dun-tgv-a-celle-dun-pieton/>
10. BÉCAMEL C. La douleur, régulation de la nociception.
11. CNEUD (Collège National de l'Enseignement Universitaire de la douleur), CNMD (Collège National des Médecins de la Douleur), SFAP (Société Française d'Accompagnement de soins Palliatifs). Douleurs aiguës, douleurs chroniques, soins palliatifs. Paris : Medline ed. Modules medline n°6.2001, 435p.
12. <http://www.vetopsy.fr/sens/systeme-somatosensoriel/douleur/transduction-nociceptive.php>
13. SOL J.C., CHAYNES P. et LAZORTHE Y. Douleurs : bases anatomiques, physiologiques et psychologiques.
14. Institut UPSA. Les différents types de douleurs.
15. <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/11/a6497f74fc2f18e8db0022973f9327e1.pdf>
16. VIDAL 2022 les différents traitements de la douleur <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/douleur-de-l-adulte-1775.html#prise-en-charge>
17. BINOCHE T., MARTINEAU C. Guide pratique du traitement de la douleur. Médiguide Masson 2^{ème} édition. 2005, 368p.

18. Chanvre en médecine, redécouverte d'une plante médicinale. Dr GROTENHERMEN Franjo, 300p.
19. Pharmacognosie : Phytochimie, plantes médicinales BRUNETON Jean 1487p
20. Terpènes et modulation des effets du cannabis – Effets des phytocannabinoïdes - Le sativex La vaporisation - John M. McPartland, Ethan B. Russo. Cannabis and cannabis extracts: greater than the sum of their parts? – Cannabis, effets indésirables. <https://www.principesactifs.org>
21. INSERM, Expertise Collective Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. Cannabis : quels effets sur le comportement et la santé ?. Edition Inserm, 2001. p10-36, p148-169
22. HUESTIS M.A., HENNINGFIELD J.E., CONE E.J. Blood cannabinoids. II. Models for the prediction of time of marijuana exposure from plasma concentrations of delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) and 11-nor-9-carboxy-delta 9-tetrahydrocannabinol (THCCOOH). Journal of Analytical Toxicology. 1992 Sep-Oct;16(5): 90-283p
23. VENANCE L., MALDONADO R., MANZONI Olivier. Le système endocannabinoïde central. Medecine/Science 2004 ; 20 : 45-53M/S n° 1, vol. 20, p45- 53.
24. Dr GROTENHERMEN F. Les cannabinoïdes et le système des endocannabinoïdes.
25. BEAULIEU P., RICE A.S.C. Pharmacologie des dérivés cannabinoïdes : applications au traitement de la douleur. Annales Françaises d'anesthésie et de réanimation. Vol21, n°6. Edition Elsevier. 2002, p493-508.
26. WALKER J.M., HOHMANN A.G., MARTIN W.J. The neurobiology of cannabinoid analgesia. Life Science. 1999. 665-673p.
27. PERTWEE R.G. Cannabinoid receptors and pain. Progress in Neurobiology. 2001. 569-611p.
28. LICHTMAN A.H., MARTIN B.R. Cannabinoid-induced antinociception is mediated by α_2 noradrenergic mechanism. Brain Research. 1991. 309-314p.
29. NURMIKKO T.J., SERPELL M.G., HOGGART B., TOOMEY P.J., MORLION B.J., HAINES D. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of THC/CBD spray in peripheral neuropathic pain treatment <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24420962/>
30. FRANK B., SERPELL M.G., HUGHES J., MATTHEWS J.N., KAPUR D. Comparison of analgesic effects and patient tolerability of nabilone and dihydrocodeine for chronic neuropathic pain: randomised, crossover, double blind study. BMJ. Janvier 2008. Numéro 26. P199-201. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18182416/>
31. ELLIS J.R., TOPEROFF W., VAIDA F., VAN DEN BRADE G., GONZALES J., GOUAUX B., BENTLEY H. and HAMPTON ATKINSON J.. Smoked Medicinal Cannabis for Neuropathic Pain in HIV: A Randomized, Crossover Clinical Trial <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3066045/>

32. ABRAMS DI, JAY CA, SHADE SB, VIZOSO H, RED H, PRESS S, KELLY ME, ROWBOTHAM MC, PETERSON KL, Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology*, 2007 ; 68 (7) : 515-21.
33. SEVARAJAH D., GANDHI R., J EMERU C., TESFAYE S. Randomized placebo-controlled double-blind clinical trial of cannabis-based medicinal product (Sativex) in painful diabetic neuropathy: depression is a major confounding factor <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19808912/>
34. MÜCKE M., PHILLIPS T., RADBRUCH L., PETZKE F., HÄUSER W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29513392/>
35. LEE G., GROVEY B., FURNISH T., WALLACE M. Medical Cannabis for Neuropathic Pain <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29388063/#affiliation-1>
36. SCHIMRIGK S., MARZINIAK M., NEUBAUER C., KUGLER E.M., WERNER G., ABRAMOV-SOMMARIVA D. Dronabinol Is a Safe Long-Term Treatment Option for Neuropathic Pain Patients <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29073592/>
37. WILSEY B., MARCOTTE T., DEUTSCH R., GOUAUX B., SAKAI S., DONAGHE H. Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23237736/>
38. ERNST G, DENKE C, REIF M, SCHNELLE M, HAGMEISTER H, Standardized cannabis extract in the treatment of postherpetic neuralgia, a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study. ICAM 3rd conference on cannabinoids in medicine, 9th-10th September 2005. Leiden, international association for cannabis as medicine.
39. TOTH, MWANI S, BRADY S, CHAN C, LIU C, MEHINA E, GARVEN A, BESTARD J, KORNGUT L. An enriched-enrolment, randomized withdrawal, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled, parallel assignment, efficacy study of nabilone as adjuvant in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain*, 2012; 153 (10) : 2073-82
40. Medical cannabis safely reduces pain in seniors. [https://www.israel21c.org/medical-cannabis-safely-reduces-pain-in-seniors:](https://www.israel21c.org/medical-cannabis-safely-reduces-pain-in-seniors/)
41. ANSM Cannabis à usage medical <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical>.
42. Le Quotidien du pharmaciens n°3756 mardi 15 mars 2022 p2.
43. Tous pharmaciens, la revue n°18 avril 2022 p12.

SERMENT DE GALIEN

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

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

La douleur est un processus physiologique qui nous suit tout au long de notre vie.

Depuis plusieurs millénaires, le cannabis a été la source de toutes les convoitises soit en matière d'élaboration de textiles, soit d'utilisation médicamenteuse afin de soigner divers maux.

Cette thèse va permettre d'entrevoir et comprendre le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge, d'un patient souffrant de douleurs neuropathiques réfractaires à toutes thérapeutiques existantes et cela grâce au cannabis thérapeutique

Pour cela, nous examinerons dans un premier temps, les origines de la douleur et les différents traitements existants en médecine conventionnelle.

Puis nous aborderons le cannabis thérapeutique par l'historique de la plante, les différentes méthodes d'utilisation, et les divers systèmes cannabinoïdes.

Enfin, nous verrons à travers différentes études internationales et aussi à travers plusieurs témoignages de patients, d'une part la place du cannabis dans les douleurs neuropathiques, et d'autre part, les premiers résultats de l'expérimentation menée en France depuis le 26 mars 2021. Toute cette démarche permettra de répondre à l'enjeu de ce traitement pour le pharmacien d'officine qui possède une place centrale dans l'accompagnement et le suivi du patient.