

ANNEE 2008

N°14

**THESE**  
**pour le**  
**DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

**Delphine CLERC**

Née le 1<sup>er</sup> février 1984

*Présentée et soutenue publiquement le 26 mai 2008*

**PROPRIETES ANTALGIQUES ET INTERET  
THERAPEUTIQUE DU CANNABIS ET DES  
CANNABINOIDES**

**Président :**

**Mr Alain PINEAU, Professeur de toxicologie**

**Membres du jury :**

**Mr Jean François BIARD, professeur de pharmacognosie**

**Mlle Sophie QUINIO, Pharmacien**

# SOMMAIRE

## PARTIE I : Le cannabis : botanique et pharmacognosie

### I- Historique de l'utilisation du cannabis

- A- Civilisation chinoise
- B- Civilisation indienne
- C- Civilisation arabe et Proche Orient
- D- Civilisation occidentale

### II- Botanique du cannabis

- A- Description botanique
- B- Chimiotypes, écotypes
- C- Préparations utilisées
  - C.1- L'herbe
  - C.2- La résine
  - C.3- L'huile

### III- Pharmacognosie

- A- Composition chimique
- B- Biosynthèse des phytocannabinioïdes
- C- Relation structure activité
  - C.1- Support de l'activité
  - C.2- Majoration de l'activité
  - C.3- Minoration de l'activité

### IV- Pharmacocinétique du THC

- A- Pharmacocinétique du THC
  - A.1- Absorption et distribution
  - A.2- Métabolisation
  - A.3- Elimination
- B- Dosage du THC dans l'organisme
  - B.1- Dans le sang
  - B.2- Dans les urines
  - B.3- Dans la salive

B.4- Dans la sueur

B.5- Dans les cheveux

## **PARTIE II : Implication du système cannabinoïde dans les voies de la douleur**

### I- Physiopathologie de la douleur

A- Douleur périphérique

A.1- Nocicepteurs

A.2- Transmission

A.3- Substances algogènes

B- Hyperalgésie périphérique et réflexe d'axone

C- Relais médullaire

C.1- Neurones médullaires

C.2- Neurochimie de la corne postérieure médullaire

C.3- Contrôles médullaires

a) Contrôle de la porte

b) Système opioïde

C.4- Contrôles activateurs médullaires

D- Faisceaux ascendants

E- Intégration au niveau cérébral

E.1- Intégration corticale

E.2- Contrôles inhibiteurs descendants

a) Contrôles inhibiteurs déclenchés par stimulation cérébrale

b) Contrôles inhibiteurs déclenchés par stimulation nociceptive

### II- Types de douleur

A- Douleur par excès de nociception/Douleur neuropathique

A.1- Douleur par excès de nociception

A.2- Douleur neuropathique

B- Composantes de la douleur

B.1- Composante sensori-discriminative

B.2- Composante affective et émotionnelle

B.3- Composante cognitive

B.4- Composante comportementale

C- Douleur aiguë/ Douleur chronique

C.1- Douleur aiguë

C.2- Douleur chronique

### III- Système cannabinoïde

A- Pharmacologie du système cannabinoïde

A.1- Récepteurs

a) RCB1

b) RCB2

A.2- Cannabinoïdes

a) Classification des ligands

b) Endocannabinoïdes

Anandamide

Synthèse

Métabolisme

2AG

Synthèse

Métabolisme

c) Action des cannabinoïdes

Transduction du signal

Action au niveau synaptique

d) Cannabinoïdes de synthèse

B- Place du système cannabinoïde dans les voies de la douleur

B.1- Sites d'action du système cannabinoïde

a) Sur sites centraux : cerveau et moelle épinière

b) Sur neurones nociceptifs spinaux descendants

c) Sur neurones primaires afférents

B.2- Cannabinoïdes et médiateurs de nociception ou d'inflammation

a) Transmetteurs aminoacides inhibiteurs et excitateurs

GABA

Glutamate

b) Peptides

B.3- Médiateurs de l'antinociception induite par les cannabinoïdes

a) Neurotransmetteurs

b) Peptides opioïdes

## **PARTIE III : Cannabis, cannabinoïdes et antalgie**

### I- Mise en évidence de l'effet antalgique chez l'animal

A- Expériences permettant d'évaluer la douleur chez l'animal

B- Douleurs par excès de nociception

C- Douleurs neuropathiques

### II- Possibilités d'utilisation chez l'homme

A- Evaluation de la douleur

A.1- Echelle unidimensionnelle

A.2- Echelle multidimensionnelle

A.3- Echelle comportementale

A.4- Paramètres physiologiques

B- Etudes sur sujets humains sains ou douloureux

B.1- Plante fumée

B.2- Cannabinoïdes

a) THC seul

Oral

Su lingual

IV

b) Cannabidiol seul

Oral

Sublingual

c) Nabilone CESAMET\*

d) Autres

B.3- Potentiel antalgique d'une association de cannabinoïdes: Le

SATIVEX\*

B.4- Synergie associative éventuelle

a) Cannabinoïdes + morphine

b) Cannabinoïdes + Anti-inflammatoires non stéroïdiens

C- Discussion

## **PARTIE IV : Limites d'utilisation du cannabis thérapeutique**

### I- Effets indésirables du cannabis

A- Effets rapportés par les consommateurs de cannabis médical

B- Effets indésirables pharmacologiques du cannabis

B.1- Effets pharmacologiques aigus

a) Effets centraux

b) Effets périphériques

c) Complications

B.2- Effets pharmacologiques chroniques

a) Sur le système nerveux central

Syndrome amotivationnel

Psychoses

b) Sur le système respiratoire

c) Sur le système cardiovasculaire

d) Sur le système digestif

e) Au niveau oculaire

f) Sur le système endocrinien

g) Sur le système immunitaire

h) Processus de cancérisation

i) Conséquences chez la femme enceinte

### II- Dérives possibles

A- Tolérance et dépendance

B- Cannabis et autres drogues

B.1- Cannabis et tabac

B.2- Cannabis et alcool

B.3- Cannabis et drogues dures

B.4- Cannabis criminalité et violences

### III- Législation autour du cannabis médical

A- Europe

A.1- France

A.2- Pays-bas

A.3- Allemagne

A.4- Italie

A.5- Espagne

A.6- Royaume uni

A.7- Suisse

B- USA

C- Canada

# **INTRODUCTION**

Dans les temps anciens, douleur et magie étaient considérées comme associées. Dans l'esprit des gens, la souffrance était due à un mauvais esprit et il était commun que les sorciers réalisent des incisions sur leurs sujets pour évacuer le mal. Pour les Egyptiens, les Hébreux et les Grecs anciens, la douleur était un message de Dieu. Il faut attendre Hippocrate pour voir une désacralisation de la douleur traduite par l'adage suivant « divine est l'œuvre de soulager la douleur ». Ce dernier considère plutôt la douleur comme un état perturbant l'harmonie naturelle. Galien quant à lui est le premier à envisager le traitement de ces souffrances en se basant sur la pharmacopée et la chirurgie. Alors que la douleur est aujourd'hui une des principales causes de consultations, la médecine moderne s'avère souvent incapable de soulager les douleurs ressenties. Il paraît donc normal que les recherches scientifiques soient toujours actives dans ce domaine malgré l'arsenal thérapeutique déjà existant.

Souvent, les sujets d'études pharmaceutiques sont issus d'observations d'utilisations empiriques. C'est le cas du cannabis qui, bien que prohibé dans de nombreux pays, est semble-t-il largement utilisé pour soulager des douleurs insuffisamment contrôlées par les thérapeutiques existantes. Cet usage est même parfois ordonné et suivi par des médecins, le plus souvent de façon officieuse. Face à cette consommation, il paraît intéressant de se pencher sur cette plante afin de déterminer son réel pouvoir antalgique, d'évaluer son activité relative aux principes actifs présents dans l'arsenal thérapeutique ainsi que les problèmes pouvant être occasionnés par cette consommation.

Pour tenter de répondre à cela, nous nous pencherons tout d'abord sur l'identité botanique de cette plante afin d'en déterminer les principaux constituants, leur activité et leur comportement dans l'organisme humain. Après un rappel sur les différentes voies et formes de douleur, nous essayerons d'établir une corrélation pharmacologique entre le système cannabinoïde et l'éventuelle action antalgique du cannabis. Une analyse des études réalisées sur l'animal et sur l'Homme nous permettra de faire une mise au point sur l'effet antalgique supposé du cannabis et ce, en fonction des types de douleurs, des molécules testées, des doses et des voies d'administration employées. Il semble enfin impossible de conclure sans évaluer les risques sanitaires et légaux auxquels s'exposent les consommateurs.

# **Partie I**

## **Le cannabis : botanique et pharmacognosie**

## I- Historique de l'utilisation du cannabis

### A- Civilisation chinoise

Les plus anciens témoignages d'utilisation du cannabis datent de 5000 ans. L'empereur Shen-nung s'en servait comme médicament et étudiait sa pharmacologie grâce à un attrait remarquable de sa personne : il avait un abdomen énorme et transparent.

Au II<sup>e</sup> siècle, on le retrouve dans la pharmacopée chinoise pour le traitement de la constipation, des rhumatismes, du paludisme et affections gynécologiques. Mêlé au vin il est utilisé comme antalgique et anesthésique.

Au XI<sup>e</sup> siècle, il sert d'antiémétique, antibiotique et antiparasitaire.

Le cannabis est actuellement utilisé en médecine traditionnelle pour stimuler l'appétit.

### B- Civilisation indienne

De Chine, le cannabis passe en Inde où l'on retrouve des traces dans les textes de la religion brahmanique (2000 à 1400 av JC). Ces textes décrivent le cannabis comme «la nourriture des dieux», «la gloire» ou encore «la victoire». Il est utilisé dans les rituels religieux comme agent psychotrope. La plus ancienne référence dans la médecine ayurvédique se trouve dans le livre XI de l'Atharva-veda (1400 av JC), il est une des 5 plantes dites sacrées et permet de soulager la détresse. En thérapeutique, il sert d'antidiarrhéique et d'aphrodisiaque.

Au XIX<sup>e</sup> siècle, le peuple indien l'utilise dans les pathologies suivantes : douleurs, fièvre, perte d'appétit, troubles du sommeil, asthme, spasmes, convulsions, troubles de la motricité intestinale. D'ailleurs, l'entrée du cannabis en Europe est entre autre due au contrôle de l'Inde par le Royaume Uni.

### C- Civilisation arabe et Proche Orient

On ne sait pas réellement ce qu'il en était de l'utilisation du cannabis dans cette partie du monde dans l'antiquité, toujours est-il que la traduction des textes grecs par les scientifiques arabes est à l'origine de la dispersion du cannabis en Moyen Orient, Proche Orient et en Afrique. La première mention du cannabis comme analgésique date de 857 par AL Razi qui l'utilisait dans les douleurs de l'oreille.

L'utilisation du cannabis se répand dans tout le sud est du bassin méditerranéen surtout que Mahomet ne le mentionne pas comme substance interdite (contrairement à l'alcool). Il est prescrit sous forme de jus des feuilles ou d'huile des graines pour ses vertus analgésiques, vermifuges, purgatives, diurétiques, antiépileptiques, antipyrétiques et antiémétiques.

Au XVIII<sup>e</sup>, l'occident découvre le cannabis par les conquêtes napoléoniennes, à la même époque, les autorités religieuses musulmanes interdisent l'usage de cannabis excepté à des fins thérapeutiques.

#### D- Civilisation occidentale

L'usage du cannabis en occident remonte à l'époque gallo-romaine. Au III<sup>e</sup> siècle après J.C., l'empereur romain Gallien recommande l'usage de cannabis qui, assure-t-il, entraîne bonheur et hilarité. Il est largement employé en médecine, textile, alimentaire. Plus tard, les chrétiens diabolisent le cannabis et lient son usage aux rites sataniques.

Il faut attendre le IX<sup>e</sup> siècle et Charlemagne pour voir à nouveau encourager la culture de chanvre. Dans les monastères, les moines copistes travaillent sur du papier de chanvre à la lumière de lampe à huile... de chanvre.

En 1484, le pape Innocent VIII déclare sacrilège la consommation de cannabis.

La renaissance ne s'y intéresse qu'au travers de la littérature, Rabelais décrit dans le Tiers Livre (1546) le «pantagruelion», plante qui ressemble au cannabis. Il est en fait surtout cultivé pour ses fibres textiles qui produisent cordages et toiles de bateaux. En thérapeutique, on utilise surtout les graines qui sont maintenant connues pour être pauvres en principe actif.

L'usage médical et récréatif du cannabis est redécouvert à la fin du XVIII<sup>e</sup>, en effet les conquêtes de Napoléon en particulier l'Egypte en 1798 donnent lieu à de gigantesques expéditions scientifiques desquelles seront ramenées entre autre du cannabis. L'utilisation en tant qu'antalgique est cependant très limitée.

Avec la mode des voyages thérapeutiques, Jacques Joseph Moreau de Tours, un jeune médecin français fait découvrir le cannabis aux parisiens et étudie son effet sur les maladies mentales. C'est d'ailleurs lui qui fournit le «dawamesc» au club littéraire et artistique «le club des haschischins» fondé par Boissard et dont les membres les plus connus sont Gérard de Nerval, Eugène De La Croix, Théophile Gautier ou encore Charles Baudelaire. L'origine de ce nom est expliquée par Gautier dans son roman « Le club des haschischins » dont voici un extrait : « *Il existait jadis en Orient un ordre de sectaires redoutables commandé par un*

*scheikh qui prenait le titre de Vieux de la Montagne, ou prince des Assassins. Ce Vieux de la Montagne était obéi sans réplique ; les Assassins ses sujets marchaient avec un dévouement absolu à l'exécution de ses ordres, quels qu'ils fussent ; aucun danger ne les arrêtait, même la mort la plus certaine. [...] Par quels artifices le Vieux de la Montagne obtenait-il une abnégation si complète ? Au moyen d'une drogue merveilleuse dont il possédait la recette, et qui a la propriété de procurer des hallucinations éblouissantes.[...] Or, la pâte verte dont le docteur venait de nous faire une distribution était précisément la même que le Vieux de la Montagne ingérait jadis à ses fanatiques aperçussent,[...] - c'est-à-dire du haschisch, d'où vient haschschaschin, mangeurs de haschisch, racine du mot assassin, dont l'acception féroce s'explique parfaitement par les habitudes sanguinaires des affidés du Vieux de la Montagne. » (52).*

En Angleterre, le cannabis est ramené des Indes en 1853. W. O'Saughnessey le teste sur des animaux d'abord puis sur des sujets humains et conclue sur ses effets sédatifs et analgésiques. Le médecin de la reine Victoria lui-même le préconise dans les douleurs sévères (règles douloureuses, migraines, neuralgies) et comme sédatif nocturne.

Aux Etats unis, le cannabis entre dans les ouvrages médicaux en 1868, quatre pages lui sont réservées dans le «us dispensatory ». Apparaissent alors les problèmes d'administration (le cannabis étant très lipophile) et de dosage puisque cela dépend de la plante, de la culture,... Les sociétés pharmaceutiques essayent donc de fabriquer une préparation standard mais sans succès. Eli Lilly et Parkedavies mettent malgré tout sur le marché des extraits et teintures présentées comme ayant de nombreuses vertus thérapeutiques.

En 1937, le « marihuana tax act », loi américaine introduite à la demande du bureau fédéral des narcotiques, met en évidence le potentiel addictif de la marijuana, responsable selon les auteurs de ce rapport, de crimes, psychoses et d'une détérioration générale de l'état mental. Le cannabis est retiré de la pharmacopée américaine en 1941.

Aujourd'hui, le cannabis n'est pas très répandu comme médicament, son usage est illégal dans de nombreux pays. La recherche est très active sur ce produit mais souvent freinée par la loi et la faible frontière entre usage thérapeutique et récréatif (28, 83, 112).

## II- Botanique du cannabis

### A- Description botanique

Classification botanique

Embranchement : Phanérogames  
Sous-embranchement : Angiospermes  
Classe : Dicotylédones  
Ordre : Urticales  
Famille : Cannabinacées  
Genre : Cannabis  
Espèces : *Cannabis sativa*  
*Cannabis indica*  
*Cannabis ruderalis*

noms vulgaires de *Cannabis sativa* :

En français : chanvre chanvret, pantagruelion, chène, cannebier

En anglais : Hemp, Gallow-grass, Tristam's knot (51).

La plante est connue sous différents noms : chanvre, cannabis, kif (Maroc), bhang (Inde), riamba (Brésil), hemep (Pays-Bas), hemp (Angleterre), dagga (Afrique) (83).

Cette grande plante annuelle originaire d'Asie méridionale ou centrale peut atteindre deux mètres de hauteur.

Les fleurs verdâtres sont présentes de juin à septembre.

Les feuilles sont entièrement divisées et présentent 1 à 7 segments allongés, lancéolés, aigus au sommet et dentés sur les bords. Ils s'évalent en éventail à l'extrémité d'un long pétiole. Ces feuilles sont opposées sur la plus grande partie de la tige et la plupart du temps alternes dans la partie supérieure. Elles sont d'autant plus petites et d'autant moins divisées qu'elles sont hautes sur la tige.

La tige est rigide, creuse et cannelée à l'intérieur. Elle est recouverte de poils orientés vers le haut.

Les racines sont rameuses et développées, pivotantes et segmentées (110).

Les fleurs staminées ont 5 sépales et 5 étamines pendantes à filets courts. Le calice des fleurs pistillées est formé d'un seul sépale entouré autour de l'ovaire. Ces fleurs prennent naissance à l'aisselle d'une petite bractée et sont disposées à l'aisselle des feuilles en petits groupes feuillés.

Les fleurs mâles sont les premières à fleurir, ce sont des panicules axiaux ou terminaux.

Les fleurs femelles sont des cymes compactes mélangées de bractées foliacées. Sur les

bractées sont présents des poils sécréteurs (sans tige) qui produisent une résine d'une couleur orange acajou qui se présente comme de fins cristaux adhérents aux inflorescences et aux feuilles supérieures. Cette substance protège les graines et les fleurs contre la chaleur et la sécheresse. Cette résine est riche en cannabinoïdes, le plant femelle en livrant plus que le plant mâle (26, 110).

L'étude microscopique des poils glandulaires permet d'en différencier deux types, selon qu'ils sont pédiculés ou sessiles. Les poils pédiculés, les plus nombreux, se situent sur les feuilles et sur les bractées des sommités fleuries. L'identification microscopique repose notamment sur la recherche de ces poils sécréteurs caractéristiques avec tête pluricellulaire et pied pluricellulaire et plurisérié (108).

Le fruit est presque globuleux. Il est sec et indéhiscent. Cet akène, nommé chénévis est sec, brun-gris et luisant. Il ne contient qu'une seule graine qui renferme une plantule recourbée (110).

La pollinisation est essentiellement anémophile. Le pied mâle meurt après que le pollen ait été répandu, tandis que le pied femelle vit jusqu'au mûrissement de l'akène (108).



Figure 1 : plants de cannabis

## B- Chimiotypes, écotypes

L'unique espèce du genre *Cannabis* a été décrite par LINNÉ en 1753, sous le nom latin de *Cannabis sativa*. Certains auteurs distinguent parfois d'autres espèces distinctes de chanvre : *Cannabis indica* et *Cannabis ruderalis*. Il semble cependant que les différences morphologiques ne soient pas suffisamment significatives et stables pour que ces formes puissent être considérées comme des espèces véritables, au sens botanique du terme. Malgré cela, on continue à distinguer couramment le "chanvre indien" (*Cannabis sativa indica*) du "chanvre textile", même s'il n'existe en fait qu'un chanvre se présentant sous différentes

formes adaptatives ou cultivars, plus ou moins riches en fibres ou en résine. Plus de cent variétés sont ainsi décrites, selon leur taille, leur port, leur rapidité de croissance et leur composition chimique. Ces différentes variétés représentent des écotypes et des chimiotypes de la seule espèce *Cannabis sativa* (108).

Le cannabis pousse sur une très grande partie de la surface du globe. Il existe une multitude de variétés selon le climat et la situation géographique. Les deux principales sont le chanvre indien, *Cannabis sativa indica* (Inde, Pakistan, Maroc), qui est riche en résine et donc en substance psychoactive ; et le chanvre des pays tempérés, *Cannabis sativa sativa*, qui donne surtout beaucoup de fibres. C'est la teneur en THC (delta9-tétrahydrocannabinol, le principe actif du cannabis) qui permet de distinguer la variété de plant. Au-delà d'un certain seuil (fixé à 0,3 % en France), le chanvre est de type «drogue » (17).

De nouveaux produits sont apparus sur le marché français depuis 1998 : La «shunk » (variété originaire des Etats unis et des Pays bas), la «super-shunk » (version améliorée du shunk et le «pollen » (poils sécréteurs microscopiques), qui contiendraient des concentrations en principe actif encore plus élevées. En effet grâce à des techniques horticoles très avancées (cultures sous serres, hydroponiques, avec des conditions de luminosité et de température optimales), on peut désormais obtenir des variétés à forte teneur en  $\Delta$ -9-THC (8).

### C- Préparations utilisées hors thérapeutique

Il existe différents produits à base de cannabis. L'herbe (marijuana) est un mélange de feuilles, tiges et fleurs de cannabis séchées. La résine (haschich) est sécrétée par les extrémités des fleurs. Une huile peut également être extraite à partir de la résine.

#### C.1- L'herbe

L'herbe et les sommités fleuries séchées (herbe, beuh, marijuana, ganja, pakalolo, yamba, zamal,...) peuvent contenir des graines et brindilles mélangées. Elles contiennent 2 à 4% de THC par rapport à la quantité de matière sèche. En Amérique du Nord, elles sont fumées pures (joint, stick), en Europe, on préfère un mélange avec du tabac.



*Figure 2 : Herbe de cannabis*

### C.2- La résine

La résine est produite par la plante et constitue la base de la préparation de Haschich qui titre de 2 à 20% en THC. Issue de plants sélectionnés comme le sinsemilla, elle peut atteindre 40%. Une fois extraite, la résine est chauffée et écrasée en plaque.

Le haschich est cependant largement coupé par des substances inoffensives comme le henné, mais parfois moins anodines, cirage, huile de paraffine, voire carrément toxiques, caoutchouc, huile de vidange.

Le haschich entre dans des préparations destinées à être fumées, ingérées ou même inhalées avec un vaporisateur. En Europe, on l'utilise émietté sur du tabac, en Orient on a l'habitude de le mélanger à des épices, du sucre, des amandes, pistaches, fruits secs pour fabriquer des confiseries servies pour des occasions festives comme des mariages. Les gâteaux fabriqués par des usagers sont nommés «space cakes ».



*Figure 3 : Résine de cannabis*

### C.3- L'huile

L'huile est une préparation liquide obtenue à partir de cannabis dilué dans des solvants comme le butane liquéfié ou l'alcool. On obtient ainsi une solution particulièrement concentrée en cannabinoïdes (jusqu'à 60%). Elle se présente sous la forme d'un liquide

visqueux, verdâtre à noir, d'odeur vireuse caractéristique.

C'est une forme d'utilisation assez rare. En Europe, on l'inhale dans des joints, mélangée à du tabac.



*Figure 4 : Huile de cannabis*

La concentration en THC est en moyenne plus basse dans l'herbe (de 2 à 5 %), intermédiaire dans la résine (10 %) et beaucoup plus importante dans l'huile (jusqu'à 60%). Une analyse des échantillons saisis en douane montre que depuis quelques années des échantillons beaucoup plus concentrés ont fait leur apparition en France (jusqu'à 22 % de THC pour l'herbe et 31 % pour la résine), notamment le «shunk», une variété de fleurs de cannabis originaire des États-Unis et des Pays-Bas.

### III- Pharmacognosie

#### A- Composition chimique

Le cannabis renferme plus de 480 composants dont une soixantaine de phyto-cannabinoïdes. Par substances cannabinoïdes, il faut entendre des dérivés terpéniques de plus de 20 atomes de carbone dérivant de la structure du  $\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol, le constituant psychoactif principal de la plante (83). Contrairement à de nombreuses drogues comme la cocaïne, l'héroïne, la nicotine ou la caféine, les cannabinoïdes n'intègrent pas d'atomes d'azote, se distinguant ainsi des alcaloïdes (54).

Par ordre décroissant de concentration dans la plante, on trouve :

- le cannabigerol CBG
- le canabichrome CBC
- le cannabidiol CBD

- Le  $\Delta$ -9-tetrahydrocannabinol  $\Delta$ -9-THC
- Le cannabinol CBN
- on trouve aussi le  $\Delta$ -8-THC, le cannabicyclol, les acides du  $\Delta$ -8 et  $\Delta$ -9-THC et les acides du cannabigerol, du cannabichromène et du cannabicyclol (54, 96).

La distribution de ces cannabinoïdes varie en fonction des différentes variétés. La plupart du temps on ne retrouve dans une plante pas plus de 3 ou 4 cannabinoïdes à une concentration supérieure à 0,1%.

Parmi les autres constituants on retrouve :

- des terpènes (~120). Ce sont principalement des monoterpènes et des sesquiterpènes oxygénés ou non, qui constituent l'huile essentielle de chanvre. On peut citer le mycène, le limonène, le p-cymène, les pinènes, l'alpha-terpinéol, le bornéol, le camphre, l'eugénol, le gaïacol...
- des hydrocarbures (~50) qui constituent 0,8% de l'huile essentielle. Ce sont des alcanes des séries  $C_9H_{20}$  et  $C_{39}H_{80}$ .
- des sucres (~34) soit 15% du végétal sec, ce sont des mono et disaccharides
- des substances azotées (~27) comme des alcaloïdes que l'on retrouve dans de nombreuses plantes comme la trigonelline, le cannabimine, l'hordénine ou la neurine mais aussi des traces de cannabivatine et d'anhydro-cannabivatine spécifiques au *Cannabis sativa*
- des acides gras (~22) qui composent 35% du fruit. Les plus abondants sont l'acide linoléique, l'acide oléique et l'acide palmitique.
- des acides simples (~21)
- des flavonoïdes (~21) dans les feuilles
- des acides aminés (~18)
- des aldéhydes (~13)
- des esters (~12)
- des stéroïdes (~11) on les retrouve à l'état de traces
- des alcools simples (~7)
- des glycoprotéines (~6)
- des protéines (~3)
- des enzymes (~2)
- des pigments (~2)
- des lactones (~1)
- des vitamines (~1)

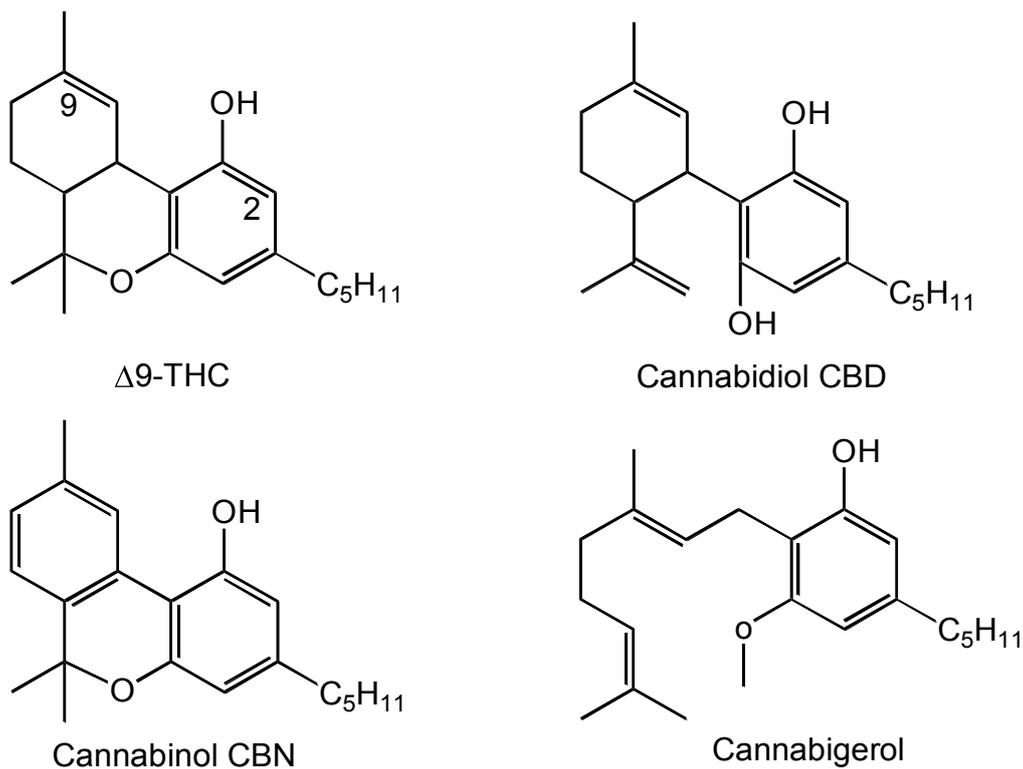


Figure 5 : structure moléculaires des principaux cannabinoïdes

## B- Biosynthèse des phytocannabinoïdes

Les cannabinoïdes seraient tous issus du cannabigerol, constitué par la condensation du radical géranylpyrophosphate ou limonène et d'une molécule d'olivétol.

A partir du cannabigerol, Fournier et Paris proposent deux voies de biosynthèse pour les cannabinoïdes. La première est caractéristique du chanvre à résine, le THC est produit directement à partir du cannabigerol, ce dernier se transformant préalablement en cannabichromène. La seconde voie concerne plutôt les écotypes à fibres, le THC provient alors du cannabidiol.

Chacune de ces voies est orientée en fonction de facteurs écologiques et génétiques conditionnant l'activité enzymatique

## C- Relation structure activité

### C.1- Support de l'activité

L'isolation de molécules cannabinoïdes à partir de la plante et leur étude dans diverses expériences animales ont permis de mieux percevoir les relations existant entre les structures moléculaires et l'activité psychotrope des cannabinoïdes.

La molécule de THC présente trois sites porteurs de l'activité :

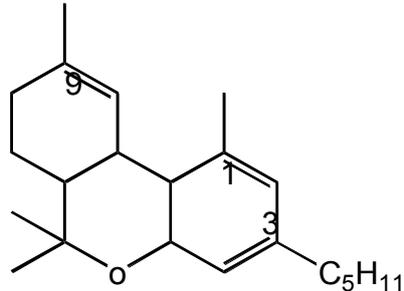
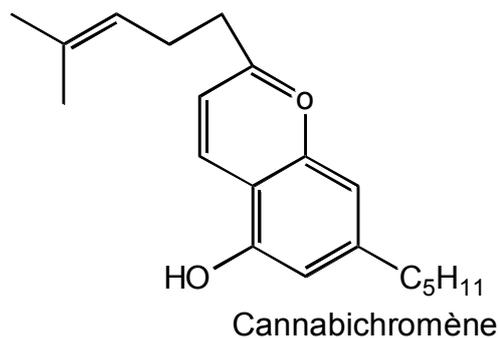
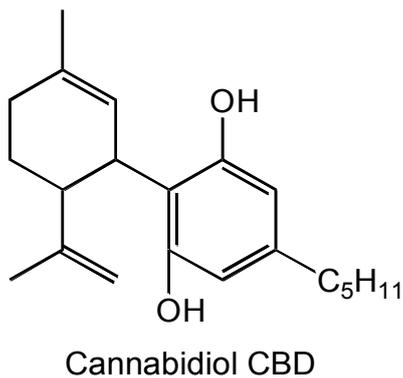
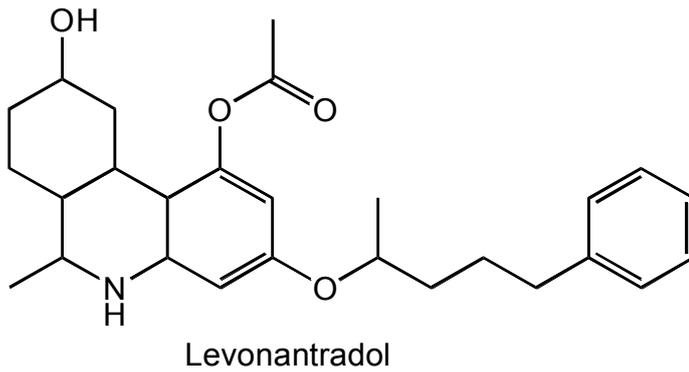


Figure 6 : Groupements du support de l'activité

### Le cycle benzopyrane

Le cycle benzopyrane avec une fonction phénolique en C1 et alkyle en C3 semble porter l'action psychotrope des cannabinoïdes. En effet c'est une structure commune à nombres d'entre eux et le cannabidiol dont le cycle est ouvert est inactif. Cela dit ce cycle ne suffit pas à l'activité puisque le cannabichromène n'en possède pas et est quand même actif. D'autre part, l'atome d'oxygène du cycle peut être remplacé par un azote tout en conservant l'activité antalgique c'est le cas par exemple du levonantradol.





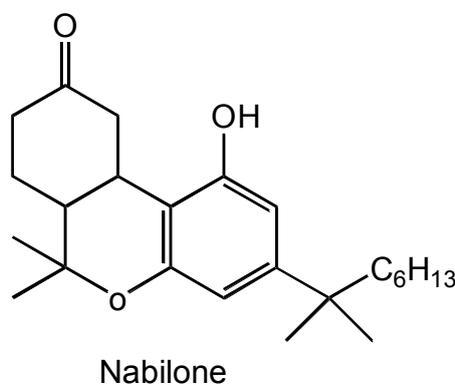
### L'oxygène phénolique en C1

Sa forme libre semble indispensable, en effet l'etherification annule l'activité. L'estérification par contre la conserve puisque in vivo, l'hydrolyse peut libérer l'oxygène.

### Le groupement méthyle en C9

La substitution de ce groupement méthyle par un atome d'hydrogène diminue considérablement l'activité. La présence de ce groupe est donc importante mais son orientation aussi, le positionnement axial ( $\alpha$ ) encombre la fonction phénolique et gêne l'accès au récepteur, la position bêta conditionne l'activité maximale.

Malgré cela, ce groupement peut être remplacé sans perte d'activité par une fonction hydroxyle (cas du levonantradol) ou une fonction cétone (cas de la nabilone)



### C.3- Minoration de l'activité

L'activité est minorée par :

- La substitution des hydrogènes du benzopyrane en ortho et para de l'hydroxyle phénolique, elle empêche la chaîne aliphatique en C3 de créer des liaisons avec le récepteur.
- Le remplacement de l'oxygène du pyrane par un azote donnant un composé analgésique non psychoactif (cf « cycle benzopyrane »)
- Le positionnement de la double liaison dans le cyclohexène influant sur la géométrie spatiale du  $\Delta$ -9-THC et donc sur son activité.

## C.2- Majoration de l'activité

Par contre l'activité est majorée par :

- Les chaînes aliphatiques en C3 donnant une activité optimale pour des chaînes de 3 à 9 carbones. La distance entre le C3 et le dernier carbone de la chaîne joue un rôle capital.
- La substitution du radical aliphatique en C3 par une chaîne diméthylpeptide, l'activité du THC ainsi modifiée est prolongée.

En conclusion, le cycle benzopyrane, l'oxygène phénolique, la chaîne aliphatique en C3 et la position équatoriale du méthyle en C9 par rapport à l'oxygène sont les éléments indispensables à l'activité. Elle est conditionnée par la possibilité d'interaction de la molécule avec son récepteur (37).

## IV- Pharmacocinétique du THC

### A- Pharmacocinétique du THC

#### A.1- Absorption et distribution

Selon la manière de fumer, 15 à 50% de THC passe dans le compartiment sanguin. Cette absorption est très rapide, la concentration sanguine maximale est obtenue en 7 à 10 min. Le THC étant très lipophile, la diffusion tissulaire est quasiment immédiate dans les

tissus riches en lipides comme le cerveau. Le volume de distribution dans l'organisme est de 4 à 14l/kg ce qui explique une fixation tissulaire importante responsable de la diminution rapide des concentrations plasmatiques. Il apparaît en effet qu'une heure après l'inhalation d'un joint de 1,75% de THC, la concentration sanguine est inférieure à 10 ng/ml.

Le schéma suivant montre la corrélation entre la concentration sanguine en THC suite à la prise d'un joint de 9mg de THC et les effets psychiques ressentis. Il apparaît que les effets psychoactifs durent pendant 2H alors que la concentration dans le sang au bout de 2 heures n'est plus que de quelques ng/l.

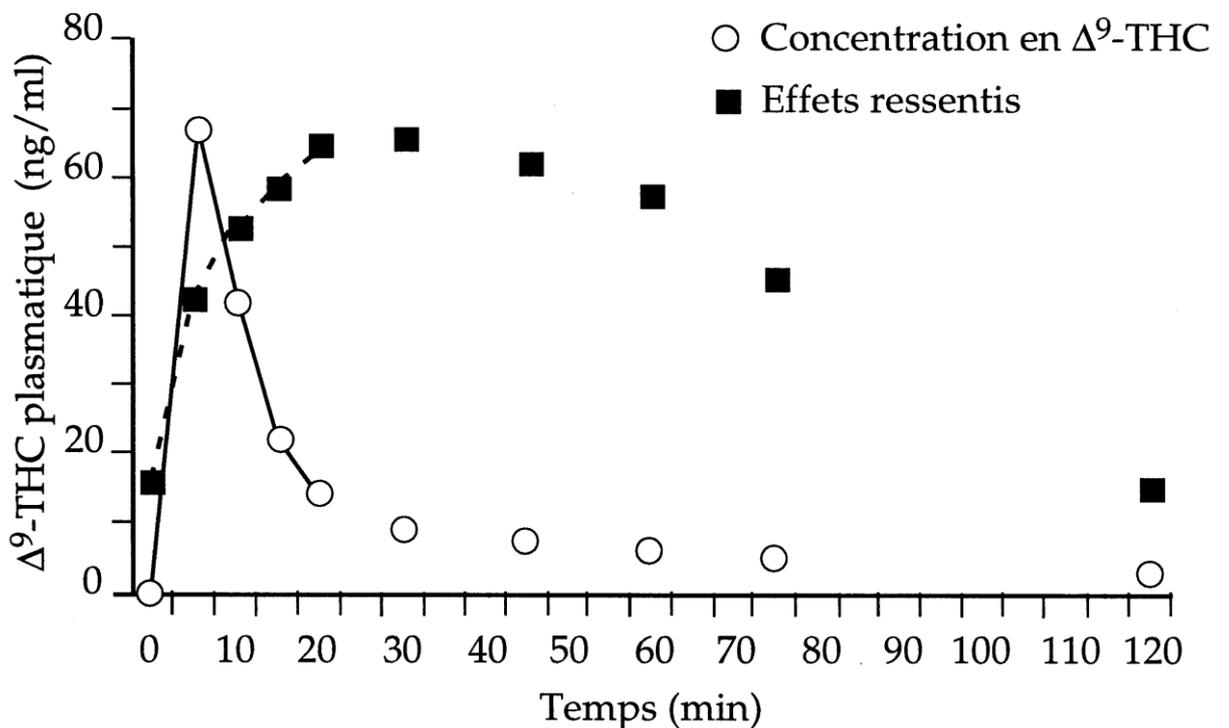


Figure 7 : Evolution comparative de la concentration plasmatique en THC et des effets ressentis

Lors d'ingestion orale (boissons ou mets), le THC est résorbé beaucoup plus lentement. Sa biodisponibilité est plus faible (entre 4 à 12%) en raison d'une mauvaise résorption gastro-intestinale, effet du premier passage hépatique et du fait que les acides inactifs ne sont pas transformés en  $\Delta$ -9-THC comme lors de la combustion dans les joints. Après la prise orale, la concentration plasmatique augmente régulièrement durant quatre à six heures. En conséquence, l'effet psychotrope est retardé.

Une prise de cannabis par voie sublinguale est plus proche de la forme inhalée, la biodisponibilité est de 18 à 50%, l'action psychique apparaît en 3 à 5min avec un effet

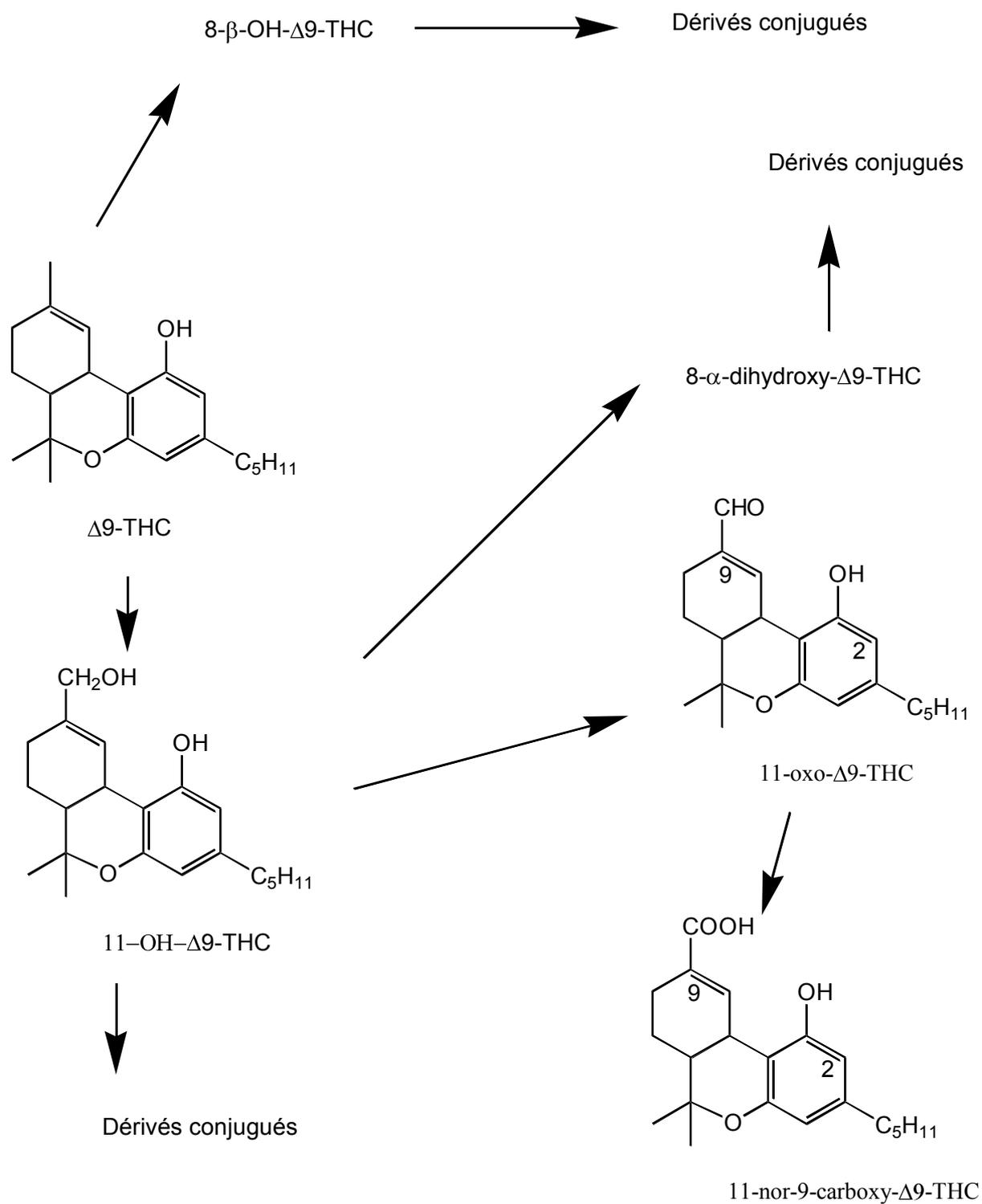
maximal 30 à 60min après la prise.

## A.2- Métabolisation

Le THC subit au niveau hépatique une métabolisation oxydative conduisant à :

- 11-hydroxy- $\Delta$ -9-THC, métabolite psychoactif dont la concentration atteint les 4 à 20ng/ml en 20min et est inférieure à 1ng/ml en 4h. Son transporteur est l'albumine contrairement au  $\Delta$ -9-THC qui semble se fixer aux lipoprotéines dont les poids moléculaire est bien supérieur. La pénétration du dérivé hydroxylé dans le cerveau est donc plus aisée et plus importante que celle du  $\Delta$ -9-THC.
- 8- $\beta$ -hydroxy- $\Delta$ -9-THC potentiellement psychoactif mais sa faible concentration et sa métabolisation rapide lui confèrent un rôle insignifiant par rapport aux autres.
- 8- $\beta$ -11-dihydroxy- $\Delta$ -9-THC et 8- $\alpha$ -11-hydroxy- $\Delta$ -9-THC, composés hydroxylés dérivés des métabolites précédents, non psychoactifs.
- 11-nor-9-carboxy-THC (métabolite actif  $\Delta$ -9-THC-COOH) par oxydation du 11-OH- $\Delta$ -9-THC n'ayant aucune activité pharmacologique. Il apparaît dans le sang dans les minutes qui suivent l'inhalation.

Par ingestion, à peu près tout est hydroxylé, principalement en 11-OH-THC au niveau de la muqueuse intestinale. La concentration sanguine en 11-OH-THC est donc, contrairement aux cas inhalés, supérieure à celle en  $\Delta$ -9-THC.



*Figure 8 : Synthèse du métabolisme du THC dans l'organisme*

Le THC étant lipophile, il traverse la barrière foetoplacentaire et est présent dans la circulation sanguine du fœtus et même à des concentrations supérieures à celles rencontrées chez la mère. Cela est facilement démontrable par la présence de 8-β-11-dihydroxy-Δ-9-THC,

11-hydroxy- $\Delta$ -9-THC et  $\Delta$ -9-THC-COOH dans le méconium.

### A.3- Elimination

L'élimination se fait par plusieurs voies : rénale, digestive et sudorale.

- 15 à 30% est éliminé dans les urines sous forme de  $\Delta$ -9-THC-COOH

- 30 à 65% dans les selles en 11-OH- $\Delta$ -9-THC et  $\Delta$ -9-THC-COOH

La forte fixation tissulaire entraîne une élimination très lente et une demi-vie de 44 à 60h. Chez de gros fumeurs, on retrouve du  $\Delta$ -9-THC-COOH dans les urines pratiquement un mois après arrêt de la consommation.

La vitesse d'élimination est variable d'un sujet à l'autre selon la dose et la fréquence de consommation (8, 81, 96).

### B- Dosage du THC dans l'organisme

Initialement, les dosages de xénobiotiques ne se faisaient que dans les urines. Il a fallu attendre la mise au point des méthodes chromatographiques pour permettre le dosage du  $\Delta$ -9-THC et de ses métabolites dans d'autres matrices biologiques comme le sang, la salive, la sueur ou les cheveux. Le choix du milieu biologique dépend du contexte et de l'objectif de l'investigation.

#### B.1- Dans le sang

Le sang semble être le support le plus approprié au dépistage du cannabis dans un contexte médico-légal. Il permet en effet de mettre en évidence une consommation de cannabis ou de confirmer un usage récent. Les méthodes immunochimiques sont ici à bannir car trop peu sensibles et d'une mauvaise spécificité. On utilise donc des méthodes chromatographiques en phase gazeuse avec détection au spectromètre de masse. La limite de détection est de 0,4ng/ml pour le  $\Delta$ -9-THC et de 0,2ng/ml pour le  $\Delta$ -9-THC-COOH et est donc d'une excellente sensibilité permettant une identification formelle. Cette méthode est recommandée et validée par la société française de toxicologie dans le cadre de la sécurité routière. Elle permet de déterminer le temps écoulé entre la dernière consommation de cannabis et la prise de sang.

## B.2- Dans les urines

Cette matrice biologique est utilisée pour un dépistage rapide d'une consommation de cannabis. La concentration en  $\Delta$ -9-THC-COOH y est très élevée, 50 à 500ng/ml pour une consommation d'un joint par jour et de plusieurs milliers de ng/ml dans le cas d'un gros fumeur régulier. Les urines sont donc utilisées dans de nombreux cas.

Les techniques utilisées sont enzymatiques EMIT (Enzyme multiplied immunoassay technique) ou par immunopolarisation de fluorescence. Ces méthodes utilisent un anticorps anti  $\Delta$ -9-THC-COOH. En cas de positivité, il convient de réaliser un dosage de confirmation par chromatographie sur couche mince, chromatographie en phase liquide ou gazeuse car ce sont des techniques très sensibles mais peu spécifiques pouvant conduire à de faux positifs.

Ces tests ne permettent pas de dire à combien de temps remonte la consommation ni si elle est régulière.

## B.3- Dans la salive

La salive est un milieu intéressant car elle est d'accès facile et non invasif. Elle est utilisée pour prouver une consommation récente puisque le THC n'est plus détectable 10h après. En réalité, l'excrétion de THC du flux sanguin vers la salive est pratiquement nulle de part la fixation forte du THC aux protéines plasmatiques. Il semblerait que la présence de THC dans la salive soit due à une séquestration buccodentaire lors de l'inhalation. En fin d'inhalation la concentration en THC dans la salive est de 50 à 1000ng/ml et diminue dans les heures suivantes.

La présence de THC est détectable par des méthodes analytiques sensibles dans les 4 à 6 h qui suivent la consommation mais à ce jour aucun test rapide n'a été commercialisé.

## B.4- Dans la sueur

La sueur est un mauvais milieu d'investigation car elle peut être perturbée par une contamination environnementale et dépend surtout du dernier lavage. Elle ne reflète pas une

consommation récente ni l'importance d'une consommation chronique.

Il n'existe pas de dispositif commercialisé pour ce dosage

#### B.5- Dans les cheveux

Les cheveux s'imprègnent de la plupart des xénobiotiques consommés par l'homme et présents dans la sueur et le sang. On y retrouve en majorité du  $\Delta$ -9-THC et à moins de 1% de  $\Delta$ -9-THC-COOH. Tout l'intérêt de cette matrice repose sur le fait que les cheveux poussent en moyenne de 1cm par mois, l'analyse segmentaire du cheveu permet donc d'établir un profil de consommation au cours du temps pour déterminer la chronicité et le niveau (faible, moyen, élevé) de consommation. La concentration en THC est de l'ordre de quelques ng/mg de cheveux.

L'analyse se fait par des méthodes chromatographiques performantes.

De part leurs avantages dans le dosage de nombreux xénobiotiques, les cheveux sont autorisés à être prélevés en France dans le cadre de la lutte antidopage (8).

## **Partie II**

# **Implication du système cannabinoïde** **dans les voies de la douleur**

## I- Physiopathologie de la douleur

La douleur est définie comme «une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans des termes évoquant une telle lésion» (association internationale pour l'étude de la douleur). La transmission douloureuse est un phénomène complexe impliquant des mécanismes électrophysiologiques et neurochimiques où 3 étapes vont se succéder :

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

### A- Douleur périphérique

#### A.1- Nocicepteurs

La création d'un message nociceptif est initialisée lors de la stimulation de terminaisons nerveuses libres amyéliniques appelées nocicepteurs. Ces récepteurs sont très nombreux (200/cm<sup>2</sup>) et répartis dans les tissus cutanés, musculaires et au niveau des parois vasculaires.

Il existe deux types de ces récepteurs :

- Les mécanonocicepteurs qui ne sont activés que par des stimuli douloureux mécaniques (pression, étirement, pincement, coupure). Ils sont quasiment toujours reliés à des fibres de petit diamètre A $\delta$ .
- Les nocicepteurs polymodaux, connectés essentiellement à des fibres C amyéliniques donc plus lentes et parfois à des fibres A $\delta$ . Ces récepteurs sont sensibles à toutes les variétés de stimulations intenses, mécaniques, chimiques, électriques ou thermiques.

Ces nocicepteurs sont caractérisés par :

- Un seuil de réponse élevé. Ils nécessitent une stimulation importante pour réagir
- L'absence d'une action spontanée
- L'apparition d'une sensibilisation suite à une stimulation nociceptive répétée aussi appelée

hyperalgésie primaire.

Il existe d'autres nocicepteurs plus profonds, localisés au niveau des parois vasculaires, muscles striés, structures périarticulaires. Ce sont des mécanorécepteurs activés par l'ischémie, la distension, la contraction.

## A.2- Transmission

A partir des nocicepteurs, l'influx douloureux est véhiculé jusqu'à la moelle épinière par les deux sortes de fibres citées précédemment.

- Les fibres A $\delta$  sont des fibres faiblement myélinisées conduisant l'influx à une vitesse de 4 à 30m/s. Elles transmettent une douleur rapide, localisée et précise
- Les fibres C non myélinisées et donc beaucoup plus lentes ( 0,4 à 2m/s) véhiculent des douleurs diffuses, mal localisées comme des brûlures par exemple.

Il existe une troisième sorte de fibres conductrices, ce sont les fibres A $\alpha$  et A $\beta$ , de gros diamètre, fortement myélinisées (30 à 120m/s) répondant aux stimulations mécaniques modérées (toucher) mais pas aux stimuli nociceptifs. Malgré cela elles interfèrent dans le déroulement de la sensation de douleur comme nous le verrons plus loin.

## A.3- Substances algogènes

Une atteinte tissulaire entraîne invariablement la sécrétion par l'organisme de beaucoup de médiateurs contribuant à la sensibilisation des fibres afférentes périphériques. C'est ce qu'on appelle communément «la soupe inflammatoire ». Ces substances sont libérées à partir des cellules sanguines (plaquettes, polynucléaires) des tissus lésés, des terminaisons nerveuses. On y trouve entre autre des ions H<sup>+</sup> et K<sup>+</sup>, des neurotransmetteurs comme l'adrénaline, la sérotonine ou l'histamine qui est prurigineuse puis douloureuse, des peptides (CGRP peptide lié au gène de la calcitonine, VIP peptide vasoactif intestinal), des cytokines, des neurokinines dont la substance P, de la bradykinine, des prostaglandines et toutes substances capable de sensibiliser les nocicepteurs aux stimulations diverses.

La bradykinine a dans ce mélange un rôle primordial puisqu'elle a une action directement nociceptive et induit une cascade dont la finalité est la libération des autres médiateurs, l'augmentation de la perméabilité vasculaire et une vasodilatation. A l'inverse, les prostaglandines n'ont pas de propriétés nociceptives directes mais sensibilisent les récepteurs

à l'action des autres substances en diminuant le seuil d'activation.

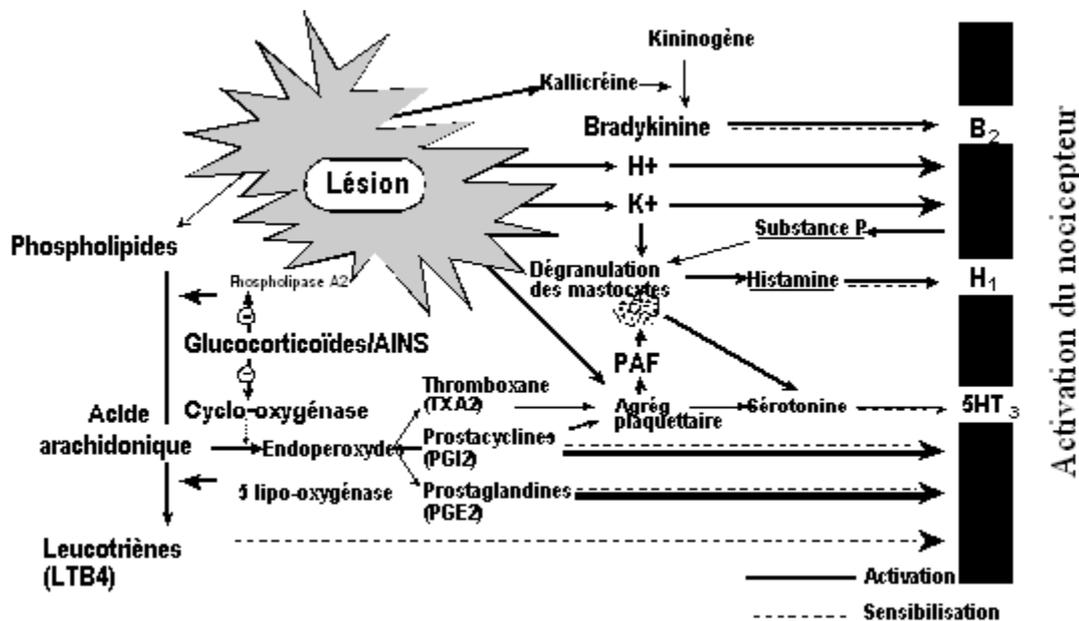


Figure 9 : Genèse neurochimique de la douleur périphérique (soupe inflammatoire)

## B- Hyperalgésie périphérique et réflexe d'axone

Le message nociceptif initial peut être amplifié par un mécanisme d'hyperalgésie. Celle-ci se manifeste de deux façons :

- L'hyperalgésie primaire qui concerne les tissus lésés.
- L'hyperalgésie secondaire qui concerne les tissus périlésionnels.

L'hyperalgésie primaire fait suite à la libération des substances algogènes. Elles modifient les réponses des nocicepteurs aux stimuli et parfois diminuent le seuil d'activation entraînant des réponses exagérées par rapport au stimulus voire une activité spontanée.

L'hyperalgésie secondaire est une conséquence du réflexe d'axone qui sensibilise les fibres adjacentes à la lésion. Le réflexe d'axone est une inflammation neurogène induisant la libération de peptides algogènes présents dans le ganglion rachidien. Ces neuropeptides circulent de façon antidromique le long des fibres nociceptives et sont libérées sur le site lésionnel et en périphérie de la lésion initiale. Progressivement elles atteignent les tissus adjacents, c'est ce qu'on appelle l'hyperalgésie en tache d'huile.

## C- Relais médullaire

### C.1- Neurones médullaires

Les fibres afférentes primaires arrivent dans la moelle épinière par la racine postérieure du nerf rachidien. Le relais de l'information se fait à deux types de neurones :

- les neurones nociceptifs spécifiques qui ne véhiculent que le stimulus douloureux
- les neurones nociceptifs non spécifiques aussi appelés convergents car :
  - ils reçoivent des messages nociceptifs de structures somatiques et viscérales
  - ils reçoivent des informations nociceptives et non nociceptives
  - Ils sont le lieu de convergence de messages périphériques et centraux venus des zones supérieures comme le tronc cérébral via les contrôles descendants.

### C.2- Neurochimie de la corne postérieure médullaire

Au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière, les fibres A $\delta$  et C libèrent dans l'espace synaptique des peptides (substance P, neurokinine A, somatostatine, CCK, VIP), des acides aminés excitateurs (glutamate, aspartate). Il existe plusieurs types de récepteurs au glutamate : AMPA, NMDA, KA et des récepteurs liés aux protéines G.

Les récepteurs AMPA et KA sont liés à des canaux ioniques Na<sup>+</sup>. Ils sont d'activation rapide et impliqués dans la transmission excitatrice rapide.

Les récepteurs NMDA sont liés à l'entrée de calcium dans la cellule. Leur activation est beaucoup plus lente, ils sont contrôlés par la glycine et le magnésium. Leur implication se fait dans les modifications neuronales à long terme uniquement.

L'entrée massive de calcium dans la cellule provoque une cascade de mécanismes intracellulaires conduisant à la synthèse de monoxyde d'azote NO et de prostaglandines, l'activation des protéines kinases C. Ces neurotransmetteurs créent une dépolarisation post synaptique lente et de durée prolongée permettant l'addition des influx nociceptifs. La cellule devient alors hyperactivable, les canaux ioniques restent ouverts et la synapse est totalement perméable. L'hyperexcitabilité de ces neurones convergents peut aboutir à un dysfonctionnement neuronal global associé à une destruction neuronale, une perte des mécanismes inhibiteurs et une augmentation de la douleur en intensité et dans le temps. C'est ce qu'on nomme l'hyperalgésie centrale ou sensibilisation centrale, phénomènes explicatifs de l'allodynie par exemple.

### C.3- Contrôles médullaires

#### a) Contrôle de la porte

Au niveau spinal, il existe une régulation des messages nociceptifs arrivants par un système d'équilibre entre les fibres de petit et de gros diamètre. En effet, les fibres  $A\alpha$  et  $\beta$  de gros calibre ont une action inhibitrice sur la douleur en brouillant le message douloureux avec beaucoup d'autres. L'activation des fibres C et  $A\delta$  diminue le tonus inhibiteur et facilite la transmission du message vers les neurones convergents. Ce phénomène porte le nom de contrôle de la porte car tout se passe comme si les fibres  $A\alpha$  et  $\beta$  s'évertuaient à fermer une porte que les fibres  $A\delta$  et C cherchent à ouvrir.

Ces mécanismes peuvent être contrôlés par des éléments supraspinaux par l'intermédiaire d'acides aminés inhibiteurs comme la glycine et l'acide gamma amino butyrique GABA.

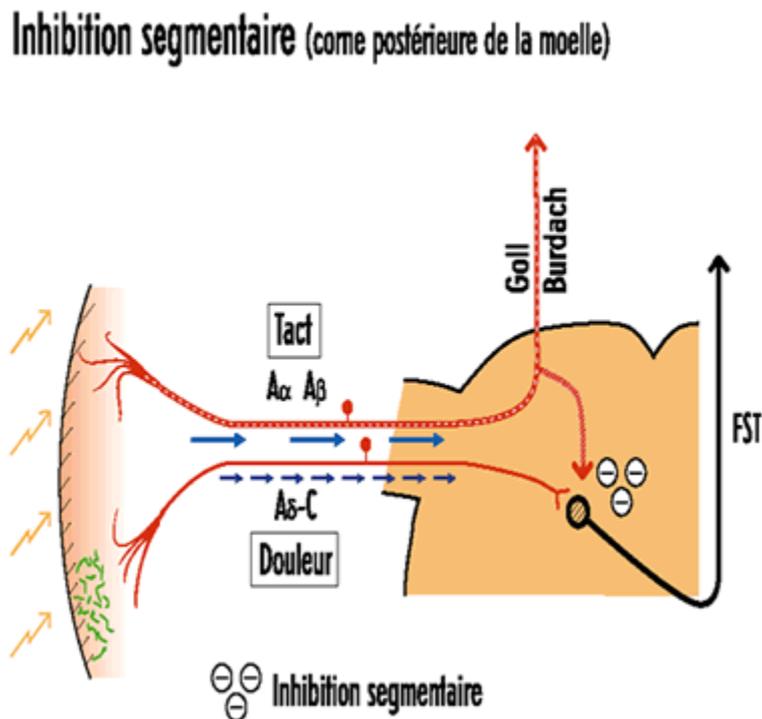


Figure 10 : Théorie de la porte

#### b) Système opioïde

Il existe dans le système nerveux central et au niveau périphérique des récepteurs appelés opioïdes car la morphine en est un agoniste. Il sont de trois sortes  $\mu$  (OP3),  $\delta$  (OP1),  $\kappa$  (OP2). L'activation de ces récepteurs bloque la réponse de l'organisme à des stimuli nociceptifs mécaniques ou thermiques. Leurs ligands endogènes sont les endorphines,

appartenant à trois familles :

- La proenképhalline donnant les enképhallines
- La proopiomélanocortine donnant les  $\beta$  endorphines
- La prodynorphines donnant la dynorphine.

Ces endorphines sont distribuées principalement dans les structures cérébrales impliquées dans la nociception et au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière.

#### C.4- Contrôles activateurs médullaires

Il existe également une action proalgique conduite par des peptides comme les cholécystokinines CCK ou la nociceptine. Au niveau central, la distribution des CCK est semblable à celle des enképhallines et des récepteurs opioïdes laissant donc penser à un antagonisme de leur action.

#### D- Faisceaux ascendants

Après son relais par les neurones de la corne postérieure, la majorité du signal nociceptif croise la ligne médiane par la commissure grise antérieure et est transmise à l'étage supraspinal par deux voies distinctes passant toutes les deux par le cordon antérolatéral de la moelle.

- Le faisceau spinothalamique FST composé de fibres  $A\delta$  se projette dans le thalamus latéral puis dans le cortex sensitif (voie de la sensation).
- Le faisceau spinoréticulothalamique FSRT composé de fibres C se projette dans le thalamus médian puis dans les structures limbiques et le cortex frontal avec intégration émotionnelle, mémorisation et adaptation comportementale (fuite, anticipation).

#### E- Intégration au niveau cérébral

##### E.1- Intégration corticale

L'intégration se fait essentiellement au niveau du cortex insulaire, de l'aire SII, du gyrus cingulaire antérieur et, de façon plus inconstante, dans le thalamus et l'aire SI.

Les réponses issues du cortex insulaire et du thalamus concernent la composante sensoridiscriminative de la douleur, l'aire SI du cortex reflète la stimulation nociceptive cutanée de surface et le gyrus cingulaire antérieur est en rapport avec les processus

attentionnels et émotionnels. La réponse thalamique fait probablement intervenir des phénomènes d'éveil en réponse à la douleur. L'attention au stimulus douloureux fait intervenir également le cortex pariétal postérieur et préfrontal dorso latéral droit qui participent au réseau cortical attentionnel ou mnésique.

## E.2- Contrôles inhibiteurs descendants

### a) Contrôles inhibiteurs déclenchés par stimulation cérébrale

Les structures cérébrales les plus hautes contrôlent les structures inférieures. Le thalamus est sous contrôle de l'activité du cortex prémoteur, du cortex somatosensoriel, du cortex cingulaire et de l'insula. Le tronc cérébral qui contrôle la moelle épinière dépend du cortex cingulaire et du thalamus.

Les contrôles inhibiteurs déclenchés par stimulation centrale sont issus du tronc cérébral (région bulbaire rostroventrale) pour agir sur la moelle. Au niveau bulbaire, plusieurs zones ont des actions antalgiques : La substance grise périaqueducale, le noyau réticulé Magnus, le noyau réticulé latéral du tractus solitaire. A partir du bulbe, des fibres prennent le funiculus dorsal et rejoignent les neurones spinaux à chaque étage et produisent ainsi un effet inhibiteur sur les neurones convergents. Ce processus est médié par le système parasympathique au tout début, induisant une bradycardie et une hypotension, puis très vite par le système sympathique responsable d'une tachycardie, hypertension et douleurs viscérales.

Cette réaction neurovégétative est couplée à une réaction neuroendocrinienne engendrant une sécrétion d'hormones comme des minéralocorticoïdes, des glucocorticoïdes, l'ADH, la vasopressine, des endorphines et l'activation du système immunitaire.

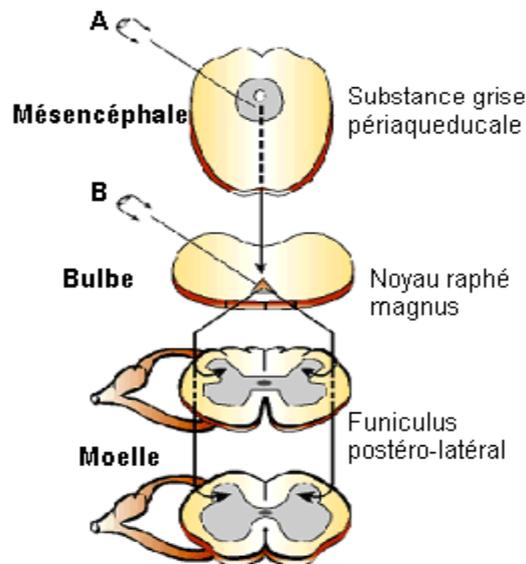


Figure 11 : Contrôles inhibiteurs descendants déclenchés par des stimulations cérébrales

b) Contrôles inhibiteurs déclenchés par stimulation nociceptive

L'application d'un stimulus nociceptif sur un neurone convergent déclenche un mécanisme d'inhibition sur ce même neurone convergent. Le contrôle inhibiteur déclenché par stimulations nociceptives CIDN est proportionnel à l'intensité et la durée de cette stimulation. Il joue un rôle de filtre facilitant la détection des messages douloureux en diminuant l'activité des neurones convergents non concernés pour permettre une meilleure évaluation de l'agression subie. La structure impliquée dans ce processus est la rétillée bulbaire via la sérotonine et les endorphines (42, 65, 97).

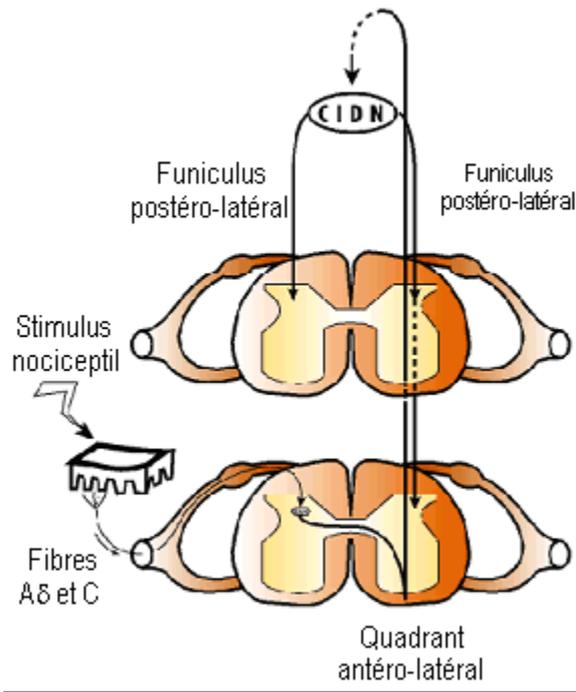


Figure 12 : Contrôles inhibiteurs descendant déclenchés par une stimulation nociceptive

## II- Types de douleurs

### A- Excès de nociception/ douleur neuropathique

#### A.1- Douleur par excès de nociception

La douleur dite par excès de nociception correspond à l'activation du système physiopathologique décrit précédemment par la stimulation des nocicepteurs suite à un processus lésionnel ou une stimulation mécanique. C'est une douleur brève qui ne laisse que des traces à but éducatif. Les dégâts tissulaires en cause peuvent être aigus et avérés (brûlures, fractures ou plaies) ou chroniques (cancers évolutifs, polyarthrite,...). Dans ce dernier cas, il est possible qu'on observe une sensibilisation périphérique et/ou centrale conduisant à l'apparition d'une hyperalgésie. Cliniquement on peut les diagnostiquer selon les caractéristiques suivantes:

- La douleur est localisée au niveau du site lésionnel et augmente en intensité lors de la mobilisation de ce site.
- La douleur si elle est de forte intensité s'accompagne de signes neurovégétatifs et d'insomnie
- Elle peut être associée à une hyperalgie primaire
- Le patient trouve facilement les mots pour la décrire (42, 116).

## A.2- Douleur neuropathique

La douleur neuropathique provient d'une lésion, d'un dysfonctionnement de voies nociceptives, probablement d'une lésion sur un de ses constituants. Ces lésions peuvent être localisées sur les nerfs périphériques et sont d'origines traumatiques, toxiques, métaboliques, immuno-allergiques, ischémiques ou infectieuses. Ces mêmes causes peuvent endommager la moelle épinière et les centres supérieurs, on parle alors de douleurs neuropathiques centrales.

Ces lésion nerveuses sont responsables d'une interruption des voies de nociception. Il ne s'agit pas, contrairement à la douleur nociceptive, d'une stimulation importante des nocicepteurs mais au contraire d'une hypoactivité des afférences primaires. Le déficit de sensation douloureuse entraîne une augmentation du seuil de la douleur. Cette perte de sensibilité s'accompagne d'une douleur spontanée dans la région devenue insensible c'est à dire de douleur sans stimulation nociceptive ou apparaissant avec des stimulations qui ne devraient pas l'être.

Elle peut être caractérisée par les éléments suivants :

- Les patients décrivent cette douleur au niveau sensoriel comme des brûlures, crampes, fourmillements, décharges électriques mais aussi au niveau émotionnel ce qui l'a différencie de la douleur nociceptive. La douleur neurogène est en effet le plus souvent associée à un sentiment de fatigue, d'épuisement et de déprime. Ce sont des douleurs continues présentant des accès paroxystiques ressentis comme des coups de poignard, des décharges électriques et des paresthésies (fourmillements, sensation d'écoulement de liquide, de peau cartonnée).
- A l'examen clinique on trouve une hypoesthésie voire anesthésie ou au contraire des réactions disproportionnées (hyperesthésie, allodynie).
- Le retentissement psychologique de ces douleurs est souvent très important.
- Il n'existe aucun processus évolutif initial
- Ils concernent toujours la région dans laquelle on trouve une hypoesthésie

## B- Composantes de la douleur

### B.1- Composante sensori discriminative

Elle correspond aux aspects qualitatifs et quantitatifs du message douloureux c'est à

dire ce que sent le patient. Elle permet de déterminer la localisation, l'intensité, si elle est superficielle ou profonde, irradiante ou non et les éléments qui l'aggravent ou la soulagent.

Cette composante a valeur séméiologique car elle permet de déterminer les causes possibles de cette douleur.

Lors de douleurs nociceptives sans composante psychopathologique majeure, la composante sensoridiscriminative est mise en avant.

## B.2- Composante affective et émotionnelle

Elle concerne les aspects désagréables et pénibles de la douleur en d'autres termes le ressenti du patient. Les termes employés pour la caractériser traduisent un affect plus ou moins intense et dépendent de la personnalité et du caractère de chacun. Elle traduit une situation fatigante, déprimante voire insupportable entraînant une recherche de soulagement par tous les moyens.

L'aspect émotionnel et affectif est particulièrement important dans les situations chroniques ou si la douleur est associée à une décompensation psychopathologique.

## B.3- Composante cognitive

Elle correspond à tous les processus mentaux mis en jeu par la douleur c'est à dire la signification consciente et inconsciente qu'y accorde le douloureux. Elle dépend de nombreux facteurs imbriqués les uns aux autres dont des facteurs socioculturels, familiaux, personnels,... Parmi ces facteurs on peut distinguer :

- L'attention aux phénomènes sensoriels : Le ressenti ne sera pas le même si une personne douloureuse est occupée ou si elle se focalise sur sa douleur.
- La signification de la douleur perçue : La cause attribuée à la douleur influence l'état émotionnel
- Le contexte situationnel : la manière de vivre la douleur dépend du contexte de survenu et elle ne sera pas abordée de la même façon s'il s'agit d'une pathologie aiguë et curable ou chronique et d'évolution inéluctable.
- Référence aux expériences du passé : les facteurs éducatifs et familiaux jouent un rôle primordial, la façon dont auront été appréhendés les événements douloureux par la famille pendant l'enfance et les éventuels épreuves douloureuses subies par des proches conditionnent de façon très importante l'approche de la douleur chez un patient.

- Attitude de l'environnement : L'analyse faite par le patient de cette attitude (compréhensive ou agressive, rassurante ou alarmante) influence négativement ou positivement l'évolution des douleurs et leur ressenti. De même, ils dépendront des éventuels bénéfices primaires (attention de l'entourage, exemption des tâches pénibles) ou secondaires (dédommagement financier) accordés.

#### B.4- Composante comportementale

Elle concerne toutes les manifestations conscientes ou non. Elle se traduit pour les manifestations inconscientes par exemple par les réactions neuroendocriniennes et neurovégétatives, des manifestations verbales et non verbales ( mimiques, attitudes).

#### C- Douleur aiguë/ douleur chronique

##### C.1- Douleur aiguë

Le but principal de la douleur aiguë est d'entraîner un comportement visant à limiter les conséquences de l'agression sur les tissus et de protéger les tissus non lésés. Elle engendre donc le retrait, la fuite ou tout autre comportement de protection. Elle est associée à un apprentissage pour éviter les récurrences.

La douleur aiguë est le signal d'alarme à une stimulation nociceptive, sa finalité est la préservation de l'intégrité de l'organisme. Elle est donc intense mais transitoire puisqu'elle disparaît à la fin de la cicatrisation. Elle laisse une trace mnésique somatosensorielle et affective irréversible. Les mécanismes psychoaffectifs qui l'accompagnent sont de l'ordre de l'angoisse ou de l'anxiété. Ce système d'alarme a malgré tout ses failles comme dans le cas des cancers ou elle ne se déclenche pas quand les tissus commencent à être lésés.

Cette douleur n'a aucun intérêt à se prolonger, si c'est le cas elle devient inutile, on parle alors de douleurs chroniques.

##### C.2- Douleur chronique

La douleur chronique peut relever d'une stimulation nociceptive durable, d'une lésion du système nerveux ou d'une psychopathologie. Le plus souvent ces trois étiologies sont imbriquées. Elle peut être le symptôme d'une maladie évolutive (cancer, rhumatismes,...) la séquelle d'un traumatisme ou d'une chirurgie (amputation,...) la séquelle d'une maladie guérie

(douleurs post zostériennes). A ce niveau là, la douleur n'a aucun objectif ni aucun rôle, elle devient maladie en tant que telle et conditionne la vie de l'individu dans toutes ses dimensions. Le retentissement est réel sur le plan physique et psychique avec toutes les conséquences sociales, familiales et professionnelles que cela impose. La prise en charge ne peut être que pluridisciplinaire et ne vise pas à supprimer les douleurs mais à les atténuer et surtout à permettre une réadaptation du patient à sa vie antérieure.

### III- Système cannabinoïde

#### A- Pharmacologie du système cannabinoïde

##### A.1- Récepteurs

##### a) RCB1

Le récepteur CB1 (RCB1) est le récepteur cannabinoïde le plus exprimé de l'organisme (132). Sa découverte date de la fin des années 80 par Devane *et al* (4). Depuis, Matsuda *et al* ont isolé la structure du gène correspondant en 1990 (121).

RCB1 est un complexe protéique composé de 472 acides aminés pour un poids moléculaire de 67 KD appartenant à la famille des récepteurs à 7 hélices trans membranaires. Il est couplé à une protéine  $G_{i/o}$  elle-même couplée négativement à l'adénylate cyclase (38, 121) et positivement à une protéine kinase activée par le mitogène MAP Kinase (100).

On retrouve ces récepteurs au niveau central et périphérique (121). Ils sont exprimés par tous les organes qui contrôlent l'équilibre énergétique au niveau métabolique et comportemental (tissu adipeux, foie, pancréas, tube digestif, muscles, parois vasculaires, cerveau) (132).

Au niveau neuronal on les localise dans le corps cellulaire, axones, dendrites et synapses. Ils sont surtout présents dans les aires centrales qui contrôlent les fonctions motrices comme le cervelet qui intervient dans la coordination des mouvements, le cortex cérébral qui contrôle l'intégration des hautes fonctions cognitives, l'hippocampe lié à l'apprentissage, la mémoire et la réponse au stress. Ils sont également en nombre important au niveau des interneurons gabaergiques de l'hippocampe, de l'amygdale et du cortex cérébral (4). On note enfin la présence des récepteurs CB1 au niveau des terminaisons nerveuses des fibres C et  $A\beta/\delta$  agissant dans la conduction des signaux douloureux (100, 101).

## b) RCB2

La découverte du récepteur cannabinoïde CB2 (RCB2) suit celle de RCB1 et sa structure génétique est établie en 1993 par Munro et al (121).

Le RCB2 est également un complexe protéique de la famille des 7 hélices transmembranaires lié à une protéine  $G_{i/o}$  et couplé négativement à l'adénylate cyclase. Il est commun à RCB1 à 44% dont 68% dans la partie trans membranaire (121).

La localisation des récepteurs CB2 diffère totalement de celle des RCB1. On les retrouve au niveau des cellules immunitaires, des tissus lymphoïdes comme la couche externe de la rate, les noyaux lymphatiques, les plaques de Peyers. Ils sont aussi présents sur les cellules de l'inflammation et cellules immunocompétentes. Par ordre décroissant de présence on les situe sur les lymphocytes B, les cellules Natural Killer, les monocytes et macrophages, les polynucléaires, les lymphocytes T8 et les lymphocytes T4 (100, 121). Ils sont par contre peu présents au niveau central (38, 45).

### A.2- Cannabinoïdes

#### a) Classification des ligands

Il existe quatre classes de ligands des récepteurs

##### # Les eicosanoïdes

La mise en évidence des récepteurs aux cannabinoïdes a suivi la découverte de ligands endogènes pour ces récepteurs, qu'on appela endocannabinoïdes. Tous les endocannabinoïdes dérivent d'acides gras polyinsaturés et se différencient des phytocannabinoïdes au niveau de leur structure biochimique éicosanoïde. Au nombre des endocannabinoïdes connus pour l'instant on peut citer l'anandamide (N-arachidonylethanolamide, AEA), le 2-arachidonoylglycerol (2-AG), le 2-éther d'arachidonyleglyceryl (noladine-ether), le O-arachidonylethanolamine (virodhamine), et la N-arachidonoyldopamine141 (NADA) (38).

##### # Les cannabinoïdes d'origine naturelle

Il existe un grand nombre de cannabinoïdes synthétisés par la plante comme nous l'avons vu précédemment. Le Delta-9-tetrahydrocannabinol est probablement le principal responsable des effets psychotropes.

#### # Les cannabinoïdes synthétiques

Ce sont des composés de synthèse à 2 ou 3 cycles carbonés et possédant les caractéristiques suivantes : une fonction OH sur le carbone C1, une chaîne alkyle sur le carbone C3 et une déviation cyclique nécessaire à l'activité pharmacologique. Le CP 55-940 produit par Pfizer réunit par exemple ces conditions et est fréquemment utilisé comme radioligand.

L'affinité de ces molécules pour les récepteurs CB est bien supérieure à celle des phytocannabinoïdes.

#### # les aminoalkyl indoles

Ce sont également des composés de synthèse mais différents structurellement. Le WIN-55 212-2, synthétisé par Sterling-winthrop appartient à cette classe (38).

#### b) Endocannabinoïdes

##### Anandamide

La structure de l'arachidonylethanolamide ou anandamide est identifiée en 1992 par Devan *et al* à partir de cellule de cerveau de porc (121). C'est le premier cannabinoïde endogène découvert, il a une affinité quatre fois plus importante pour RCB1 que pour RCB2 (57).

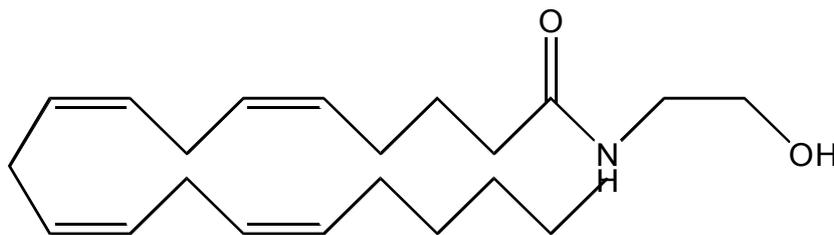


Figure 13 : Structure de l'Anandamide

## Synthèse

Les endocannabinoïdes semblent se synthétiser et être libérés sur stimulation physiologique ou pathologique (45). Le taux basal est de quelques picomoles par gramme de tissu (121). L'élément déclenchant la synthèse est une augmentation de calcium libre ou l'action d'un neurotransmetteur au niveau des neurones et des cellules gliales (38).

Il est possible de synthétiser l'anandamide à partir d'acide arachidonique et d'éthanolamine mais cette réaction ne peut pas être physiologique car elle demande une concentration en substrat que l'on ne retrouve pas dans le corps humain (121). La synthèse se déroule en deux phases : une N-acylation de phosphatidyl éthanolamine (PE) par des acyl transférase produisant des N-arachidonoyl phosphatidyl éthanolamines (NArPE) suivie d'une hydrolyse conduisant à la synthèse d'anandamide (120).

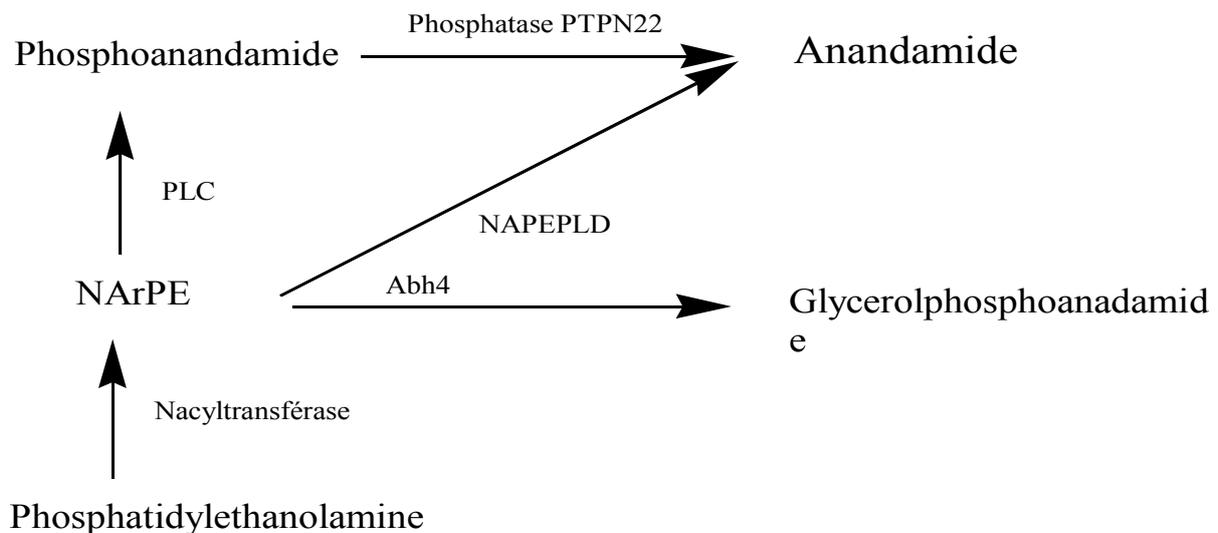


Figure 14 : Synthèse de l'Anandamide

## Métabolisme

Le métabolisme de l'anandamide est lié à une enzyme: la FAAH Fatty Acid Amide Hydrolase. En effet, Fowler *et al* montrent qu'une souris sans cette enzyme a des taux d'anandamide élevés (45). L'AEA est dégradée en acide arachidonique et éthanolamine (57).

Une autre voie métabolique existe, il s'agit d'une oxygénation par la COX 2, cette

dégradation produit des prostamides, une nouvelle classe d'analogues des prostaglandines (57). Fewler *et al* montrent en effet qu'une souris sans FAAH a des taux de prostamides augmentés car la dégradation de l'anandamide se déplace sur la voie de la COX2, produisant des prostamides (45).

Après libération, l'AEA est recaptée rapidement par un système de transport actif.

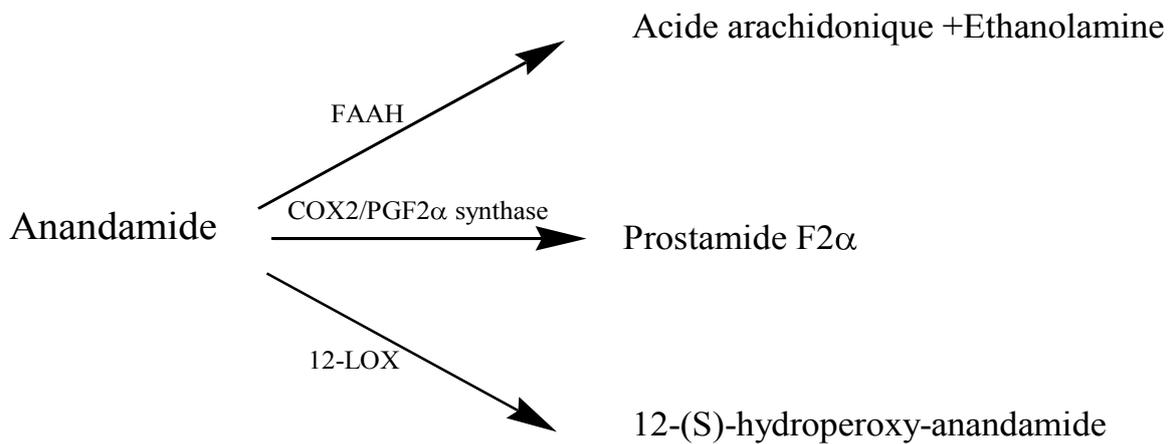


Figure 15 : Métabolisation de l'Anadamide

## 2-AG

Le 2AG est le deuxième ligand endogène des récepteurs canabinoïdes à avoir été identifié en 1992.

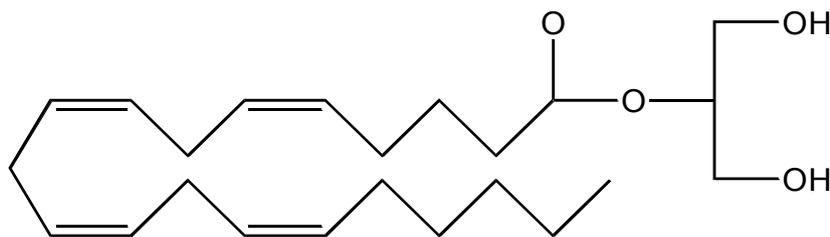


Figure 16 : Structure du 2-AG

## Synthèse

Le 2AG est produit dans l'organisme à partir d'acide arachidonique présent dans la membrane phospholipidique et ce selon plusieurs voies de synthèse :

Le substrat préférentiel de synthèse du 2AG est l'inositol phosphate (IP). Celui ci est rapidement hydrolysé en diacyl glycérol par une phospholipase C produisant du diacylglycérol. Ce diacylglycérol est ensuite dégradé en 2AG par une diacylglycérol lipase (121). Ce catabolisme correspond à la voie de dégradation de l'acide arachidonique plaquettaire.

Une deuxième voie de formation du 2AG a été décrite, toujours à partir du phosphate inositol. Celui ci est dégradé par une phospholipase A1 PLA1 en Lysophosphatidyl inositol LPI lui-même métabolisé en 2AG par une phospholipase C spécifique PLC (121).

Une troisième voie est envisageable mais n'est pour l'instant qu'à l'état d'hypothèse, il s'agit d'une transformation du 2-arachidonoyllysophosphatidic acid LpA en 2AG sous certaines conditions au niveau cérébral.

Il est cependant peu probable que le phosphatidyl inositol soit le seul précurseur du 2AG. Plusieurs molécules ont certainement un rôle comme l'acide phosphatidique PA qui est dégradé indirectement en 2AG par le 1-acyl-2-arachidonoylglycerol ou la phosphatidylcholine dégradée en diacylglycerol.

La voie de synthèse du 2AG dépend du type de tissus et des cellules concernées ainsi que du type de stimulus.

Plusieurs expériences montrent que le transport du 2AG n'est pas saturable par une grande quantité de substrat, on peut donc penser qu'il s'agit d'une diffusion et non d'un transport actif par un transporteur spécifique.

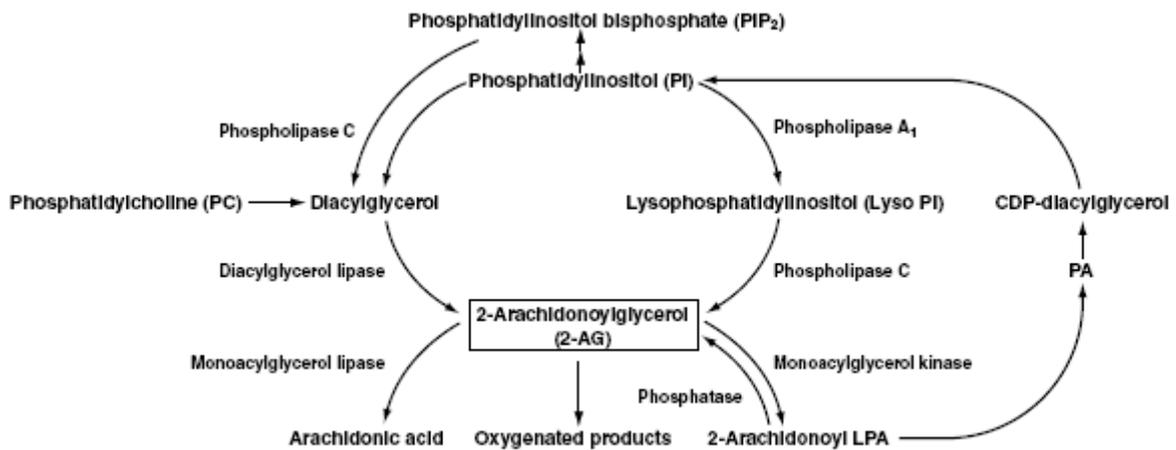


Fig. 2. Metabolic pathways for 2-AG.

Figure 17 : Synthèse du 2-AG

## Métabolisme

Le 2AG est rapidement métabolisé par plusieurs enzymes :

La plus fréquemment rencontrée est la monoacylglycerol lipase. En effet, si on bloque la synthèse de monoacylglycerol lipase, on observe une augmentation des taux de 2AG et si on augmente les taux de monoacylglycerol lipase dans les neurones corticaux, on entraîne une diminution de 2AG.

Le 2AG peut également être dégradé par une monoacylglycerolkinase en 2 arachidonoyl LpA. Cette voie semble importante dans le recyclage du 2AG pour la formation de phosphatidyl inositol.

Une autre voie est à envisager, celle de l'oxydation enzymatique par la cyclooxygénase 2 COX2. On obtient alors principalement du PGH2 Glycerolester (PGH2G) et de l'Hydroxyeicosatetraénoïque acide glycerolester (HETEG) pour une faible part. Le PGH2G se dégrade ensuite en PGE2 et PGD2. Les dérivés oxygénés produits sont relativement stables et ont un temps de demi-vie assez long. Ils ont un rôle dans certains tissus cibles ou sous l'action d'hydrolases ils prennent la forme d'eicosanoïdes actifs.

### c) Action des cannabinoïdes

#### Transduction du signal

Les récepteurs CB étant couplés négativement à l'adényl cyclase, leur activation entraîne l'inhibition de cette dernière. Il s'ensuit une cascade cellulaire aboutissant à des modifications du fonctionnement intracellulaire. Les principales modifications sont dues à la modulation des canaux ioniques.

L'adényl cyclase catalyse en situation normale la transformation de l'ATP en AMP cyclique. L'AMPc est responsable à son tour de l'activation d'une PKA qui assure la fermeture des canaux potassiques type A. La liaison d'un agoniste cannabinoïde inhibe la production d'AMPc et la PKA provoquant l'ouverture des canaux potassiques A et entraîne une fuite d'ions potassium.

Par l'intermédiaire de la protéine Go, l'activation des RCB est également responsable d'une inhibition des canaux calciques de type N, P et Q induisant une augmentation des taux de calcium intracellulaires. Il a été prouvé que l'action des endocannabinoïdes sur les taux de calcium libre pouvait être dépendante ou indépendante des récepteurs cannabonoïdes (95). L'inhibition de ce flux entraîne une modification de l'activité des enzymes calcium dépendantes ce qui s'exprime par une activation des PKC, PLD, PLA2, PLC et la synthèse d'IP3.

Les récepteurs CB sont aussi couplés négativement aux canaux sodiques.

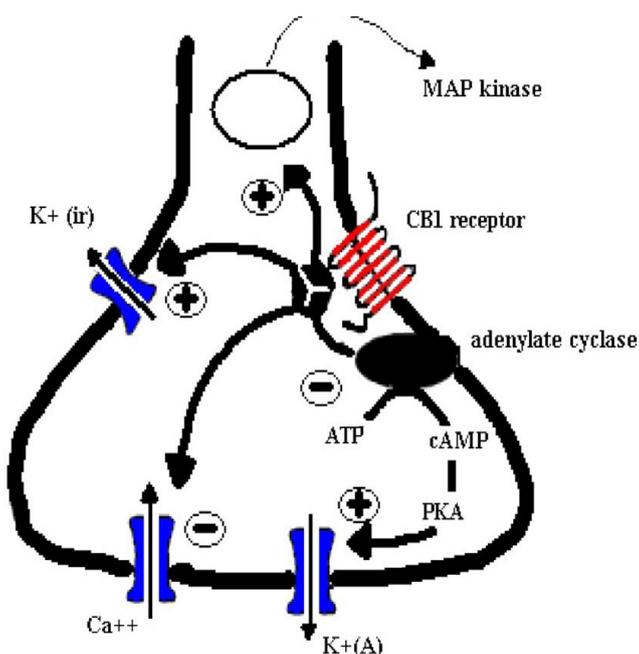


Figure 18 : Mécanisme de la transduction de signal par les récepteurs cannabinoïdes

## Action au niveau synaptique

Les endocannabinoïdes semblent jouer un rôle d'atténuateur au niveau de la transmission synaptique. En effet, lorsque les taux d'IP postsynaptiques augmentent, on observe en parallèle une augmentation des endocannabinoïdes post synaptiques synthétisés rapidement à partir de l'IP. Ces endocannabinoïdes sont libérés facilement dans l'espace synaptique de par leur lipophilie et vont se fixer sur les récepteurs CB1 présynaptiques. Il s'ensuit la cascade moléculaire décrite précédemment inhibant les canaux calcium voltage dépendants, diminuant la concentration de calcium intracellulaire et donc la libération de neurotransmetteurs. C'est une sorte de Feed back négatif (121).

### d) Cannabinoïdes de synthèse

Une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans le fonctionnement du système cannabinoïde et le développement scientifique de méthodes synthèse ont permis d'élaborer de nombreux cannabinoïdes de synthèse dont le principal intérêt est de permettre l'étude du système. Ces molécules sont utilisées dans les expérimentations animales et humaines. De nombreux composants agonistes ou antagonistes des récepteurs cannabinoïdes existent, le schéma ci dessous les présente en fonction de leur zone d'action.

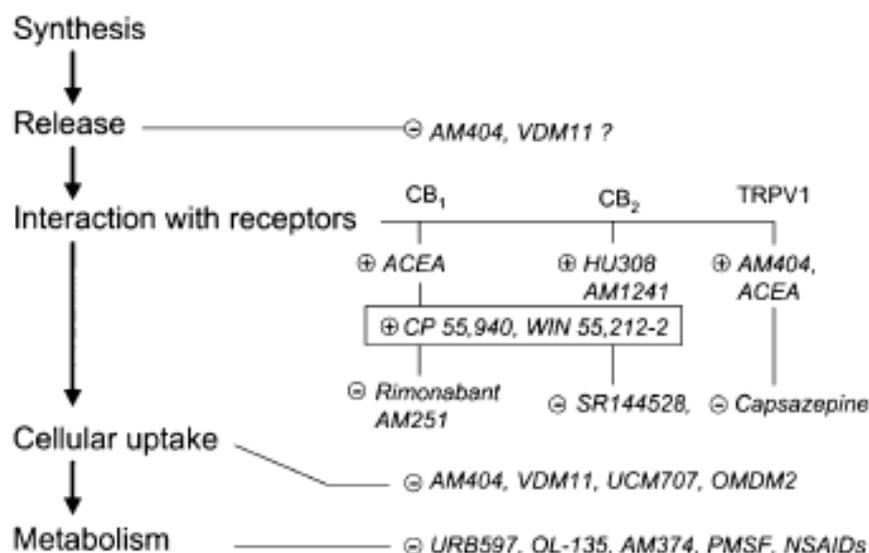


Figure 19 : manipulation pharmacologique de l'action directe des cannabinoïdes

Les agonistes les plus couramment utilisés sont les suivants : CP55940, WIN 552122, HU 210, AM251. Certains sont spécifiques des récepteurs CB1 : Methanandamide, ACEA, ACPA, O1812,... d'autres des récepteurs CB2 : L759633 L759656 JWH133 HU308

Parmi les molécules antagonistes on trouve comme non spécifiques le SR 141711 et le LY320135. Le SR141716A est spécifique des récepteurs CB1 et le SR144528 et AM630 sont spécifique des récepteurs CB2 (49, 61, 74, 100).

D'autres cannabinoïdes de synthèse existent, comme ceux développés à des fins thérapeutiques comme le Dronabinol MARINOL\*, commercialisé par la Food and Drug Administration dans deux indications : traitement des nausées chimioinduites et traitement de l'anorexie ou de la cachexie chez le sujet sidéen.

La Nabilone CESAMET\* commercialisée par le laboratoire Lilly est utilisée comme antiémétique au Royaume Uni et au Canada.

Le levonantradol élaboré par Pfizer pour ses propriétés antalgiques puissantes n'a pu voir une mise sur le marché suite à des effets psychotropes trop importants.

## B- Place du système cannabinoïde dans les voies de la douleur

De nombreuses expériences ont mis en évidence l'implication du système cannabinoïde dans les voies de la douleur. Afin de mieux en comprendre les interactions, il est important de déterminer comment et où ces systèmes sont imbriqués.

### B.1- Sites d'action du système cannabinoïde

#### a) Sur sites centraux : cerveau et moelle épinière

Il paraît désormais évident que le système cannabinoïde s'exprime au niveau central au niveau des zones impliquées dans la transmission et l'intégration des messages douloureux. On observe en effet une antinociception lors de l'administration de cannabinoïdes en intrathécale et ces cannabinoïdes se retrouvent à 99,9% dans le cerveau, signe qu'il agissent à ce niveau. De même, une activité antinociceptive est retrouvée lors de l'administration de cannabinoïdes aux niveaux suivants : substance grise périaqueducule, noyaux postérieurs submedians et latéraux du thalamus, colliculus supérieur, noyau central et basolatéral de l'amygdale, noyau accumbens, noyau caudé, aires ventrolatérales antérieures et

dorsolatérales postérieures de la substance grise périaqueducule, hypothalamus, substance noire, noyau cunéiforme, noyaux thalamiques.

La nociception observée est dans tous les cas cités antagonisée par le SR141716A, preuve qu'elle est bien en lien avec le système cannabinoïde via les récepteurs CB1. De plus, par immunocytochimie, on peut détecter avec des anticorps antiRCB1 la présence de ces récepteurs dans toutes les zones où les cannabinoïdes ont montré une activité antalgique.

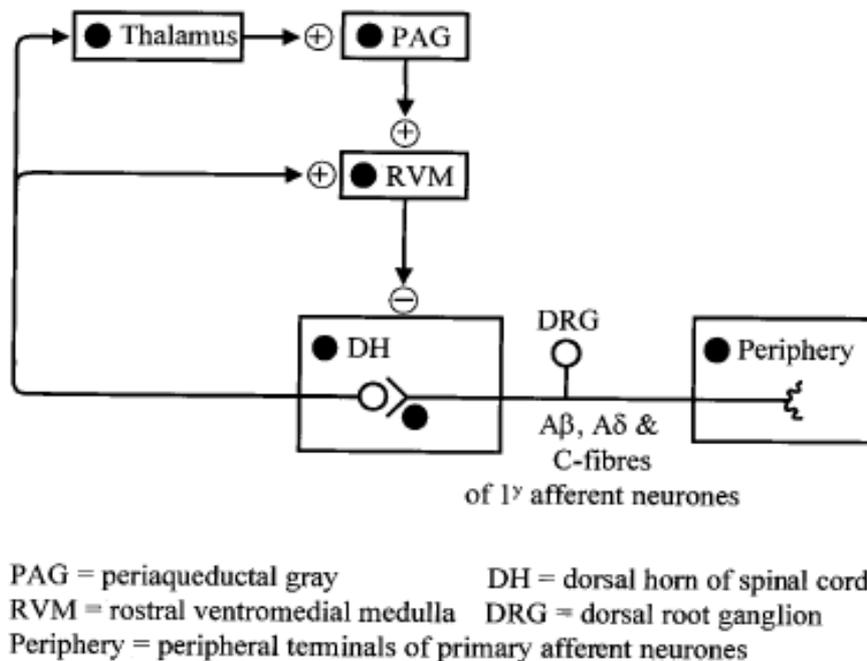


Figure 20 : sites d'action des cannabinoïdes pour induire une antinociception au niveau central

#### b) Sur neurones nociceptifs spinaux descendants

La neurotransmission spinale descendante est facilitée par des cellules dites «on » et limitée par des cellules «off » qui se projettent sur la corne dorsale de la moelle épinière. Or, certaines expériences montrent que l'administration de WIN552122 inhibe cette activité et module ainsi le contrôle descendant des neurones spinaux par la RVM. Cette inhibition est annulée par SR141716A.

La faculté du WIN552122 à inhiber les phénomènes de nociception est annulée par une transection de moelle épinière, ce qui constitue une preuve supplémentaire que les cannabinoïdes modulent la transmission de la douleur entre le cerveau et la moelle épinière.

### c) Sur neurones primaires afférents

La présence de récepteurs cannabinoïdes au niveau des fibres primaires afférentes est démontrée par plusieurs points :

- Le CP55940 (agoniste) semble avoir une affinité importante dans la moelle épinière et le ganglion trijéminal
- Par histochimie, on observe la présence d'ARNm de RCB1 dans le ganglion dorsal chez le rat
- On retrouve une proportion importante des RCB1 dans les fibres de gros diamètres ( $A\alpha$  et  $A\beta$ ). Les neuropeptides impliqués dans la transmission nociceptive (substance P, CGRP, somatostatine) sont en plus grande proportion dans les fibres de petit diamètre (C et  $A\delta$ ).
- L'administration locale de carraghenane à des doses trop faibles pour impliquer une action centrale provoque une hyperalgie thermique inhibée par l'injection locale d'anandamide. Cet effet est annulé par injection de SR141716A ce qui montre un effet antalgique dû à la présence de RCB1 au niveau des fibres primaires afférentes, sans contrôle central.

Les récepteurs semblent aussi présents au niveau des terminaisons périphériques de ces fibres. En effet, la ligature du nerf sciatique entraîne une augmentation de la concentration des RCB1 au niveau périphérique et distal de la ligature. Cela prouve qu'il existe un transport rétrograde des RCB1 des transmissions nerveuses vers le DRG. Lorsque l'on fait deux ligatures sur le même nerf, la concentration en RCB1 entre les deux est très faible, la production ne se fait donc pas *in situ* mais provient bien d'un transport.

## B.2- Cannabinoïdes et médiateurs de nociception ou d'inflammation

### a) Transmetteurs aminoacides inhibiteurs et excitateurs

#### GABA

Les cannabinoïdes provoquent une inhibition de la libération de GABA au niveau de l'hippocampe, du cervelet, du noyau accumbens, de la substance noire *pars reticulata*, du *striatum* et de la corne dorsale de la moelle épinière par le mécanisme présynaptique évoqué précédemment (38). En effet, l'application d'anandamide, de WIN552122, de methanandamide dans le PAG et le RVM entraîne une diminution des courants électriques inhibiteurs transmis par les neurones gabaergiques et cet effet est annulé par le SR141716A.

De plus l'antinociception induite par les cannabinoïdes peut être inhibée par l'administration d'un agoniste GABA comme le muscimol (100).

### Glutamate

L'inhibition des canaux calciques de type N par les cannabinoïdes entraîne une inhibition de la transmission glutamatergique dans l'hippocampe (3). L'administration de MK801, un agoniste des récepteurs NMDA atténue l'antinociception obtenue avec le THC dans test de Tailflick chez la souris (100). On peut donc en déduire que l'antinociception des cannabinoïdes est due en partie à l'inhibition de la libération de glutamate dans la moelle épinière.

### b) Peptides

Il est évident que les cannabinoïdes peuvent moduler l'inflammation neurogène en agissant sur la neurosécrétion des peptides proinflammatoires, du CGRP au niveau des terminaisons centrales et périphériques des fibres primaires afférentes. Richardson *et al* montrent que l'anandamide peut inhiber la libération de CGRP due à une injection de capsaïcine. En revanche, il n'agit pas sur le taux basal de CGRP. Cette action est vraisemblablement médiée par les récepteurs CB1 car elle est annulée par le SR141716A (107). De plus, lorsqu'on ligature un nerf sciatique, on observe une diminution importante du CGRP quand on administre au rat un cannabinoïde (89). Enfin il apparaît qu'une souris mutante RCB1 Knock out présente des taux de substance P et de dynorphine plus importants (132).

Il semblerait que l'action des cannabinoïdes sur les peptides inflammatoires soit due en partie à la substance P et à l'oxyde nitrique. En effet, la CGRP augmente les concentrations de substance P au niveau de la moelle épinière en favorisant sa libération et en diminuant son catabolisme (132). Le THC induit la libération de dynorphine qui est responsable de la diminution de substance P, de plus il semblerait que l'activation des récepteurs CB soit capable d'inhiber la production d'oxyde nitrique (100). Une hypothèse est avancée pour expliquer les relations entre ces substances : Les endocannabinoïdes agissent sur les récepteurs CB2 pour prévenir la dégranulation des cellules et ainsi éviter la libération des agents pro-inflammatoires (107).

### B.3- Médiateurs de l'antinociception induite par les cannabinoïdes

#### a) Neurotransmetteurs

L'activation des récepteurs cannabinoïdes provoque via l'inhibition des canaux calciques, l'inhibition du relargage de noradrénaline dans l'hippocampe, le cortex, le cervelet et les terminaisons nerveuses périphériques. De plus, une injection de yohimbine diminue l'action du THC dans test de tail flick (cf partie II I.A). Il est donc possible de dire que l'effet antinociceptif est influencé par la libération de noradrénaline par les neurones et par l'action des neurotransmetteurs sur les récepteurs adrénergiques  $\alpha_2$ .

La dopamine semble elle aussi jouer un rôle dans cet équilibre puisqu'un agoniste sélectif des RD2 est capable de potentialiser les effets anesthésiques du THC dans un test de plaque chauffante alors qu'un antagoniste les atténue.

Les récepteurs à la sérotonine sont situés principalement en pré et post synaptique du système nerveux central et périphérique. Les endocannabinoïdes sont des médiateurs de la dépolarisation induite par la sérotonine. D'ailleurs, les agonistes cannabinoïdes comme le WIN552122 et le CP55940 inhibent l'action de 5HT3 tandis que les antagonistes miment l'action du récepteur. Il n'est cependant pas prouvé que cela ait un lien avec l'antinociception puisque l'injection de methysergide ne modifie pas l'action antalgique des cannabinoïdes.

#### b) Peptides opioïdes

Il semblerait que les cannabinoïdes interfèrent avec le système opioïde en améliorant leur libération et leur action sur les récepteurs  $\mu$  dans le cerveau. En effet, l'administration de deux inhibiteurs de la dégradation des opioïdes améliore l'antinociception induite par le THC dans tail flick et un test de plaque chauffante chez la souris. Cette potentialisation est annulée par un prétraitement avec du SR141716A ce qui montre une médiation par les récepteurs CB1. Elle l'est aussi par des antagonistes des récepteurs  $\mu$  mais pas par des antagonistes spécifiques des récepteurs  $\delta$  orientant l'action plutôt vers les  $\mu$ .

L'effet antinociceptive des cannabinoïdes semble également dû à l'action des opioïdes sur les récepteurs  $\kappa$ . L'analgésie obtenue avec le THC dans un test de tail flick et de

plaque chauffante peut être annulé par un antagoniste des récepteurs  $\kappa$ , la noraltorphine. De plus, l'injection d'un anticorps dirigé contre les récepteurs  $\kappa$  diminue l'antalgie induite par les cannabinoïdes. Enfin, le THC en produisant un effet antinociceptif augmente les taux de dynorphine A, or la dynorphine A est connue pour son action sur les récepteurs  $\kappa$ . De la même façon, la dynorphine B augmente lors d'administration de CP55940 et d'anandamide. La dynorphine B agit également sur les Récepteur  $\kappa$ .

Mason *et al* avancent l'hypothèse suivante, le THC favorise la libération de dynorphine A par son action sur les RCB1 dans la substance gelatineuse pour inhiber les neurones qui ont un effet inhibiteur sur les neurones dynorphinergiques. La dynorphine A libérée agit sur les récepteurs  $\kappa$  pour supprimer la libération des peptides nociceptifs comme la substance P. Cela produit alors un effet antalgique par diminution de l'intensité et de la perception du stimulus douloureux par retardement de la transmission nociceptive dans les faisceaux ascendants (32, 100, 120).

## **Partie III**

# **Cannabis, cannabinoïdes et antalgie**

## I- Mise en évidence de l'effet antalgique chez l'animal

La découverte du fonctionnement du système cannabinoïde fait suite à l'intérêt porté par les scientifiques pour les causes pharmacologiques de l'utilisation ancestrale du cannabis dans de nombreuses médications, le but étant bien évidemment d'en comprendre les mécanismes pour pouvoir en maîtriser les tenants et aboutissants. Le cannabis étant largement utilisé de façon illégale pour soulager certaines douleurs, il devient primordial de déterminer si son activité est réelle, sur quelles douleurs et sous quelle forme. Toute étude se fait en amont sur l'animal en essayant de se rapprocher au mieux du modèle humain.

De nombreuses expériences ont été réalisées, après la description des méthodes d'évaluation employées, nous verrons tout d'abord celles qui concernent les douleurs dues à un excès de nociception puis les douleurs chroniques.

### A-Expériences permettant d'évaluer la douleur chez l'animal

#### Tail flick test

La queue de l'animal est soumise à une source de chaleur rayonnante. Lorsque l'animal ressent un inconfort, il réagit par un mouvement brusque de la queue ("Tail Flick") qui stoppe automatiquement la stimulation et le chronomètre mesurant le temps de latence de la réaction.

#### Test analgésique plantaire

L'animal se déplace librement dans un espace clos sur une surface en verre. L'opérateur attend que l'animal soit au repos (exploration terminée), puis positionne la source de chaleur à fibre optique sous ses pattes, avant de régler le faisceau infrarouge. L'augmentation de température sous la patte va provoquer un mouvement de l'animal. Cette réaction provoque une modification de la lumière reflétée, qui stoppe le chronomètre. Le temps de latence est ainsi enregistré de manière automatique et objective.

#### Pression sur la patte

L'instrument exerce une force croissante et régulière (16 grammes par seconde) sur la

patte du rat jusqu'à ce que l'animal ait une réaction de tressaillement stéréotypée. L'opérateur relâche alors la pédale de commande pour stopper l'indicateur de force. L'électronique mesure l'intervalle de temps écoulé entre le début de l'expérience et l'interruption par l'opérateur, et convertit le temps en force via le taux d'augmentation constant. La force est mesurée par une échelle calibrée (pas : 10g) par un pointeur riveté sur la glissière. L'échelle peut être multipliée par 2 ou 3 en ajoutant un ou deux disques sur la glissière.

#### Clip sur la queue

La pression est appliquée sur la queue. L'instrument affiche la force pour laquelle une réaction de l'animal est observée, et permet de rapporter le palier nociceptif.

#### Plaque chauffante

La plaque chauffante permet de mesurer le temps de réaction des souris ou rats déposés sur une plaque chauffante, soumis ainsi à un stimulus de chaleur sur la surface plantaire. Lorsqu'un analgésique central est administré aux animaux, leur temps de réaction augmente de manière significative.

#### Test des filaments « von Frey »

Lorsque l'extrémité du filament de longueur et de diamètre donnés est appliquée contre la peau à angle droit, la force d'application augmente tant que le chercheur poursuit le mouvement de pression, jusqu'à ce que le filament fléchisse. Après la flexion du filament, la poursuite du mouvement de pression augmente la flexion mais pas la force d'application. Ce principe permet au chercheur d'appliquer sur la surface de la peau, à la main, une force reproductible dans une large gamme de tolérance (16).

#### Test à la formaline

Le test à la formaline est utilisé couramment chez les rongeurs pour évaluer la nociception. Il est responsable d'une douleur continue, provoquée suite à une lésion tissulaire induite par la formaline. Outre la douleur causée par la formaline même, le test classique comporte d'autres inducteurs de stress comme la contention et la lésion causée par l'insertion

d'une aiguille.

## B- Douleurs par excès de nociception

Dès 1997, Martin *et al* tentent de relier le système cannabinoïde à l'effet antinociceptif observé lors de la prise de cannabis. A l'époque, la pharmacologie des endocannabinoïdes n'est pas connue aussi il utilise une molécule connue pour être un inhibiteur enzymatique non spécifique : le PMSF. L'administration de PMSF dans un Tail flick test produit une augmentation du seuil douloureux. Martin conclue donc que le PMSF inhibe la dégradation d'anandamide et que cette dernière est responsable d'une antinociception (25). De nombreuses expériences viennent corroborer ses conclusions.

En 1998, Richardson *et al* observent que lorsqu'on administre un stimulus thermique sur un état hyperalgésique obtenu par injection de carraghenane, l'utilisation d'anandamide permettait une augmentation de la latence à la douleur (107). Il en conclut que dans une situation naturelle, l'effet antalgique doit être obtenu par une augmentation de la synthèse d'Anandamide par les fibres primaires afférentes.

On retrouve cet effet antinociceptif avec plusieurs cannabinoïdes. Le WIN55-212-2 par exemple est un agoniste non sélectif des récepteurs cannabinoïdes, il augmente le seuil de douleur dans des tail flick tests quand il est administré directement dans la reticuloventre-médulla (90). Le O-1057 induit une antinociception supérieure à celle obtenue avec du THC dans ce même test lorsqu'il est injecté en IV, Intrathécal, intracérébroventriculaire ou par gavage (102). Varvev et al testent directement de la marijuana et du THC isolés dans un système visant à reproduire une prise de cannabis fumé. Le pouvoir antalgique est évalué positivement dans les deux cas par un tail flick.

Le test à la formaline est utilisé pour effectuer des expérimentations sur des douleurs inflammatoires. Fride *et al* prouvent que l'administration d'un dérivé cannabinoïque, le 7-OH-CBD-DMH dans un test à la formaline inhibe la douleur induite (48) ainsi que l'administration d'anandamide (57).

L'inflammation peut aussi être provoquée par le « Freund adjuvant » (FCA) associé à une hyperalgésie. Celle-ci est inhibée de 57% lors d'une administration orale de CT-3 (40) et lors de l'administration de cannabidiol (32).

La douleur centrale par excès de nociception est testée par le « hot plate ». L'administration de 7-OH-CBD-DMH dans ce test engendre une antinociception (48).

Le pouvoir antalgique des cannabinoïdes semble donc réel sur des douleurs aiguës centrales ou périphériques par excès de nociception. Ces expérimentations cherchent également à prouver que cette activité est bien due au système cannabinoïde.

Le SR161714A est un antagoniste des récepteurs cannabinoïdes. Il est utilisé pour prouver l'implication des récepteurs dans l'antinociception. Il annule en effet l'activité obtenue avec le CT-3 sur l'inflammation due au FCA (40), avec le 7-OH-CBD-DMH dans le test à la formaline (48), avec le O-1057 (102) et avec la marijuana et le THC fumés (127). Cela prouve donc clairement que l'activité antalgique observée est due à une interaction avec le système cannabinoïde.

Une expérience de Cravatt *et al* de 2001 vient appuyer ces conclusions, ils utilisent des souris knock out dépourvues de FAAH en comparaison avec des souris de souche sauvage. La Fatty Acide Amine Hydrolase est impliquée dans le catabolisme des endocannabinoïdes. Les souris FAAH<sup>-/-</sup> doivent donc logiquement avoir un taux d'anandamide supérieur à celui des souris souches. Deux tests sont effectués, le premier vise à évaluer les conséquences d'une augmentation d'anandamide dans un état de douleur centrale par un hot plate, le second est un formaline test évaluant une douleur aiguë périphérique. Dans les deux cas, l'antinociception est plus prononcée chez la souris FAAH<sup>-/-</sup> que FAAH<sup>+/+</sup> et cette activité est annulée par l'administration de SR141716A. L'antinociception est donc bien dépendante du système cannabinoïde (35).

<i>Référence</i>	<i>Molécule testée</i>	<i>Test réalisé</i>	<i>Douleur ciblée</i>	<i>Résultats</i>
Martin <i>et al</i> 1997 (25)	PMSF et anandamide	Tail flick test	Aiguë par stimulation thermique	Antinociception due à une augmentation du seuil de douleur
Richardson <i>et al</i> 1998 (107)	anandamide	injection de carraghenane	Aiguë par stimulation thermique	Antinociception due à une augmentation du seuil de douleur
Pertwee <i>et al</i> 2000 (102)	O-1057 IV, intrathécale, oral, intracerebroventric ulaire	Tail flick test	Aiguë par stimulation thermique	Antinociception
Cravatt <i>et al</i> 2001 (35)	Endocannabinoïdes chez des souris Rr CB1 <sup>+/+</sup> et RrCB1 <sup>-</sup>	Hot plate test	Aiguë centrale par stimulation thermique	Antinociception chez les souris knock out

	/-	Formaline test	périphérique inflammatoire	Antinociception chez les souris knock out
Fride <i>et al</i> 2004 (48)	7-OH-CBD-DMH CBD-DMH	Hot plate test	Aiguë centrale par stimulation thermique	Antinociception avec 7-OH-CBD-DMH mais pas avec CBD-DMH
		Formaline test	Périphérique inflammatoire	Antinociception totale avec CBD-DMH partielle avec 7-OH CBD-DMH
Meng <i>et al</i> 2004 (90)	WIN-55-212-2	Tail flick test	Aiguë par stimulation thermique	Antinociception
Varvev <i>et al</i> 2005 (127)	Marijuana et THC fumés	Tail flick test	Aiguë par stimulation thermique	Antinociception avec les deux
Dyson <i>et al</i> 2005 (40)	CT3	Administration du « freund adjuvant » (FCA)	Inflammatoire chronique	Diminution de l'hyperalgésie de 53%
Guindon <i>et al</i> 2006 (57)	Anandamide	Formalin test	Aigu et inflammatoire	Antinociception dans les deux phases du test
Costa <i>et al</i> 2007 (32)	cannabidiol	Administration du «freund adjuvant » (FCA)	inflammatoire	Diminution de l'hyperalgie

Tableau 1 : Action de cannabinoïdes sur les douleurs nociceptives chez l'animal

### C- Douleurs neuropathiques

L'effet antalgique des cannabinoïdes sur les douleurs par excès de nociception a été clairement démontré, il est également intéressant de l'évaluer sur des douleurs neuropathiques. En effet, si l'arsenal thérapeutique proposé dans le traitement des douleurs nociceptives est conséquent, il est, pour les douleurs neuropathiques, nettement plus limité et leur prise en charge s'avère souvent compliquée.

Pour induire une douleur neuropathique chronique chez des animaux, les chercheurs réalisent une SCI (Sciatique Cord Injury) c'est à dire une ligature du nerf sciatique, et ce d'un seul côté pour pouvoir comparer avec une situation normale. La SCI produit une hypersensibilité aux stimuli nocifs.

Déjà en 2001, le WIN55-212-2 démontrait son activité sur l'hyperalgésie thermique à des doses de 2,5mg/kg et sur l'allodynie mécanique avec 5mg/kg. Là encore, l'action est antagonisée par le SR141716A (19).

On retrouve ces mêmes résultats dans une expérience semblable réalisée par FOX *et al* en 2001 avec le WIN55-212-2, le CP55940 et le HU210. Les douleurs neuropathiques sont inhibées à 70% par les cannabinoïdes et l'activité antalgique est annulée par SR141716A (46).

En 2005, Dyson *et al* testent le CT-3 sur une SCI, le stimulus est l'écrasement de la patte. On mesure le temps écoulé des deux côtés avant que la souris ne retire sa patte. Le test est effectué 14 jours après la ligature du nerf. L'administration orale de CT-3 produit une annulation de l'hyperalgésie dose dépendante pouvant atteindre 63%. Cet effet est inhibé par un antagoniste spécifique des récepteurs CB1 (40).

En 2006 Hama *et al* réalisent la même expérience avec le WIN 55-212-2. Avant la ligature, le seuil de retrait de la patte est à 15pts, il passe à 1,7pts après la chirurgie. L'administration de WIN 55-212-2 restaure le seuil pratiquement à son niveau initial. Le prétraitement par un antagoniste des récepteurs CB1 annule l'activité à 2,1pts (61).

Récemment, Costa *et al* démontrent cette activité sur le cannabidiol, composé non psychoactif du cannabis, sur une hyperalgie induite par ligature du nerf sciatique en réponse à des stimuli thermiques et mécaniques (32).

On en déduit que les cannabinoïdes ont également une activité sur les douleurs neuropathiques et ce par l'intermédiaire du système cannabinoïde.

<i>Référence</i>	<i>Molécule testée</i>	<i>Test réalisé</i>	<i>Douleur ciblée</i>	<i>Résultats</i>
Bridges <i>et al</i> 2001 (19)	WIN55-212-2	Stimuli nocif (chaud, froid et mécanique) sur hyperalgésie due à SCI	Neuropathique chronique	Chaud et froid : inhibe l'allodynie à 2,5mg/kg mécanique: inhibe l'hyperalgésie à 5mg/kg
Fox <i>et al</i> 2001 (46)	WIN55-212-2 CP55940 HU210	Stimuli nocifs sur hyperalgésie due à SCI	Neuropathique chronique	Inhibition de l'hyperalgie thermique et de l'allodynie mécanique à 70%
Dyson <i>et al</i> 2005 (40)	CT3	Stimuli nocifs sur hyperalgésie due à SCI	Neuropathique chronique	Diminution de l'hyper algésie jusqu'à 63%
Hama <i>et al</i> 2006 (61)	WIN55-212-2	Stimuli nocifs sur hyperalgésie due à SCI	Neuropathique chronique	Augmentation du seuil de douleur
Costa <i>et al</i> 2007 (32)	cannabidiol	Stimuli nocifs sur hyperalgésie due à SCI	Neuropathique chronique	Diminution de l'hyperalgie due aux stimuli thermiques et mécaniques

## II- Possibilités d'utilisation chez l'homme

### A- Evaluation de la douleur

Le ressenti d'une douleur étant subjectif et individuel, son évaluation ne peut se faire que par une approche complète autour des sept items suivants :

- le profil évolutif (début et circonstances d'apparition des douleurs, notion d'horaires)
- la topographie (siège de la douleur, irradiations éventuelles)
- le type de douleur (brûlures, décharges électriques, compression)
- l'intensité
- les facteurs de soulagement et d'aggravation
- les manifestations associées
- L'impact sur la qualité de vie (97).

Comme il est impossible d'établir un parallélisme entre les lésions et l'intensité de la douleur, il est nécessaire pour mettre en place un traitement antalgique de pouvoir évaluer les modifications apportées par le traitement sur ces douleurs. Il existe deux systèmes d'évaluation qui sont l'autoévaluation, le patient transmet lui-même une information verbalement et l'hétéroévaluation où les mesures sont faites par un tiers ou à travers des données physiologiques.

#### A.1- Echelle unidimensionnelle

L'échelle unidimensionnelle ne prend en compte que le côté quantitatif de la douleur. On utilise l'EVA (échelle visuelle analogique), L'EN (échelle numérique) et l'EVS (échelle visuelle simple). L'EVA est une règle proposant une description de la douleur de «absence de douleur» à «douleur maximale imaginable». Le patient déplace le curseur sur la règle en fonction de son ressenti l'autre côté est gradué de 0 à 100 pour le clinicien. Cette méthode est la plus utilisée mais reste inaccessible à environ 10% des patients (personnes âgées entre autre), dans ce cas il est plus pratique de se servir des deux autres alternatives. L'EN permet une évaluation chiffrée de 0 à 100 et l'EVS quantifie la douleur en fonction d'adjectifs proposés au patient (douleur absente, faible, modérée, intense, extrêmement intense).

Ce sont des échelles simples et rapides à utiliser permettant de répéter les évaluations

de façon rapprochée. On les emploie surtout pour les douleurs aiguës ou post traumatiques.

### A.2- Echelle multidimensionnelle

Les échelles unidimensionnelles ne permettant d'évaluer que l'approche quantitative de la douleur il existe d'autres méthodes d'évaluation plus globales car multidimensionnelles. En France le principal outil utilisé est la transcription française du MacGill Pain Questionary MPQ, le questionnaire douleur de saint Antoine QDSA. Il est basé sur 61 qualificatifs répartis en 17 sous-classes dont 9 sensorielles, 7 affectives et 1 évaluative. Le patient choisit le terme approprié puis le pondère par un chiffre de 0 à 4. Le total de ces items donne un score permettant d'évaluer l'aspect qualitatif de la douleur, son intensité et son vécu. Ce test est plus long à réaliser et peut parfois poser des problèmes de compréhension chez certains patients. Il est surtout utilisé dans l'évaluation des douleurs chroniques.

### A.3- Echelle comportementale

Si le contact verbal avec le patient n'est pas possible on se base sur le comportement du patient c'est à dire son expression corporelle au repos ou suite à un stimulus douloureux.

### A.4- Paramètres physiologiques

Les paramètres physiologiques utilisés dans l'évaluation de la douleur sont la variation de la fréquence cardiaque, du pouls, de la pression intracrânienne. Ces paramètres ne sont cependant pas spécifiques puisqu'ils sont influencés par de nombreux facteurs. D'autres paramètres sont à l'étude mais encore inutilisables basés sur l'analyse de l'électroencéphalogramme, des potentiels évoqués auditifs... (31, 97, 125).

## B- Etudes sur sujets humains sains ou douloureux

### B.1- Plante fumée

Selon la British Medical Association, plusieurs milliers de personnes utilisent le cannabis comme thérapie de façon illégale parfois sous suivi médical mais le plus souvent de façon autonome (133). Cela amène donc à se pencher sur le but de cette prise et sur ses bénéfices. Bien sûr de part ses effets sédatifs et relaxants, le cannabis peut être utilisé pour

diminuer les effets d'irritation de stress et d'anxiété que peut générer une douleur surtout lorsqu'elle est chronique. Mais les études réalisées auprès de personnes vivant avec des douleurs depuis de nombreuses années montrent que l'effet recherché est en premier lieu le soulagement partiel des douleurs. En fait on observe facilement que la plupart du temps les douleurs concernées ont une composante neuropathique, cela s'explique par le fait que les traitements destinés à la prise en charge de ces douleurs sont limités et souvent insuffisants. Les opioïdes n'agissent que très modérément sur ce type de douleur, reste alors certains antiépileptiques ou antidépresseurs mais l'efficacité n'est pas constante.

L'efficacité du cannabis fumé dans des « joints » est étudiée sur des patients atteints de lésions nerveuses au niveau spinal entraînant des neuropathies chroniques. Cardenas réalise une étude comparative des différentes prises en charge possibles et évalue leur efficacité par EN. Il semble que les opioïdes aient une efficacité notée à 6,27 sur une échelle de 0 (aucun soulagement) à 10 (soulagement total) mais que les patients sont réticents à les utiliser de façon prolongée. Le cannabis apporte un soulagement côté à 6,62 ce qui n'est pas négligeable, la gabapentine n'étant évaluée qu'à 3,23 (27).

Wallace *et al* publient les résultats d'une étude menée sur des volontaires sains auxquels on induit une douleur par injection de capsaïcine. L'antalgie est étudiée pour des doses de cannabis faibles (2% du poids en THC) modérées (4%) et élevées (8%), contre placebo. 5 minutes après l'injection de capsaïcine, aucune douleur ne se manifeste. Au bout de 45min, la dose faible de cannabis ne produit aucun effet par rapport au placebo, la dose moyenne diminue la douleur induite mais la forte dose au contraire semble l'accroître (129).

Une étude sur des sidéens souffrant de douleurs neuropathiques associées propose un dosage à 3,56% de THC à raison de trois cigarettes par jour pendant 5 jours vs placebo. La douleur au quotidien est diminuée de 34% en moyenne contre 17% dans le groupe placebo avec un soulagement supérieur à 30% dans 52% des cas contre 24% dans le groupe placebo. Abrams conclue donc à un effet positif du cannabis dans la prise en charge des douleurs chroniques neuropathiques associées à un état HIV+ (1).

Etude	Patients et affections	dosage	efficacité
Cardenas <i>et al</i> 2006 (27)	Neuropathies chroniques dues à lésions spinales		Soulagement de la douleur sur une échelle de 0 à 10 : cannabis:6,62

			Opiïdes:6,27 gabapentine: 3,23
Wallace <i>et al</i> 2007 (129)	Administration de capsaïcine chez des volontaires sains	2%, 4%, 8% de Poids en THC	2% : pas effet vs placebo 4% : diminution des douleurs 8% : augmentation des douleurs
Abrams <i>et al</i> 2007 (1)	Sidéens ayant douleurs neuropathiques associées	3,56% en THC 3 cigarettes par jour pendant 5 jours	Diminution des douleurs de 34% vs placebo 17%

Tableau 3 : Etudes sur l'activité antalgique de la plante entière fumée

Une enquête effectuée par Ware *et al* en 2003 sur 209 personnes souffrant de douleurs chroniques non cancéreuses montre que 53% de ceux qui utilisent du cannabis pour soulager leurs douleurs en fument moins de 4 bouffées par jour, 25% fument 1 cigarette par jour et 12% seulement consomment plus d'un joint (131). Ces résultats plutôt optimistes sont cependant quelque peu atténués par le résultat d'un questionnaire réalisé en 2005 auprès de sidéens souffrants de douleurs associées qui sont là encore souvent neurogènes. Sur les 523 personnes interrogées, 27% utilisent le cannabis comme thérapie et 75% en sont des consommateurs habituels. Contrairement aux conclusions précédentes, 55% semblent être des consommateurs quotidiens avec une prise 1 fois par jour pour 36%, 23% 2 fois par jour, 16% 3 fois par jour et 24% plus de 4 fois par jour contre 11% de consommateurs hebdomadaires (133).

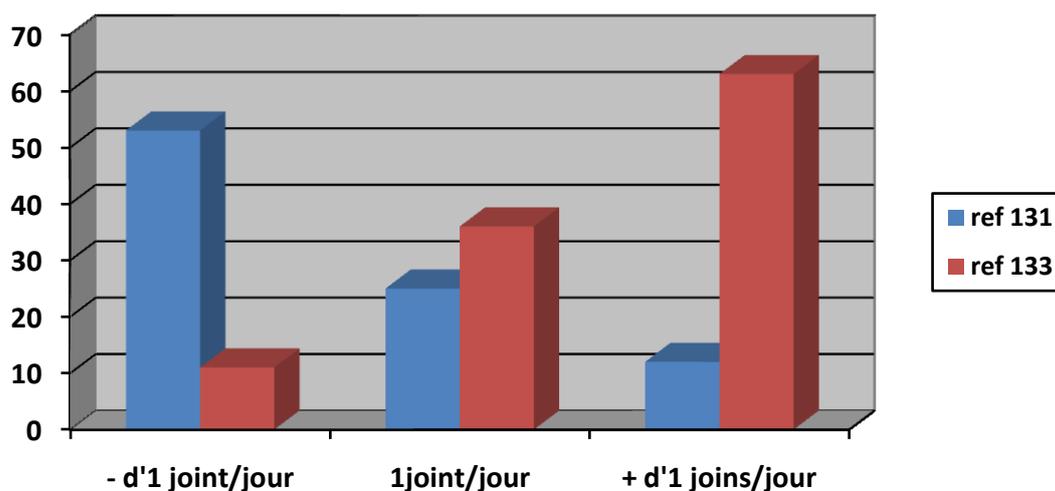


Figure 21 : comparaison de la consommation de cannabis thérapeutique

Le principal problème dans cette utilisation est que l'efficacité et les effets indésirables

dépendent de la plante utilisée de la façon de la récolter de la préparer,... ainsi on ne peut avoir aucun contrôle sur les doses réelles prises et une impossibilité d'assurer une reproductibilité de l'action si le patient se fournit lui-même sur des marchés parallèles. Cela explique les disparités obtenues dans les enquêtes effectuées et ne permet pas d'en tirer des conclusions vraiment justifiées. Il faudrait pour cela pouvoir produire de façon reproductible et contrôlable les plants et préparations de cannabis servant aux patients douloureux.

## B.2- Cannabinoïdes

### a) THC seul

La molécule psychoactive du cannabis étant le D9 tetra hydrocannabinol ou D9THC, plusieurs expériences ont été menées pour mettre en évidence ses propriétés thérapeutiques en particulier ses propriétés antalgiques. Plusieurs voies d'administration ont été testées comme la voie orale, pulmonaire, oromucuseuse et intra veineuse, et ce à différentes doses.

#### Oral

##### Etudes réalisées

Le THC administré par voie orale a été testé à plusieurs dosages, sur différentes douleurs.

Déjà en 1975, Noyes *et al* réalisaient une étude comparative sur l'utilisation du THC par voie orale sur des douleurs cancéreuses à différents dosages. Ils évaluent le soulagement des douleurs pour des doses de 5, 10, 15, et 20mg. Il en résulte une amélioration uniquement pour les doses de 15 et 20mg (12).

De même récemment Shley *et al* proposent une étude sur des douleurs et une hyperalgie mécanique de fibromyalgie et n'obtiennent des résultats sur l'intensité des douleurs que pour des doses à partir de 10 ou 15mg de THC, doses auxquelles l'apparition d'effets indésirables est plus fréquente entraînant même la sortie de l'essai de 5 personnes sur les 9 (115).

En 2003, Buggy *et al* évaluent l'efficacité de 5mg de THC dans des douleurs post opératoires, chez 40 femmes ayant subi une hystérectomie. Cette étude s'effectue en double aveugle, contre placebo. A tout moment elles peuvent demander de la codéine si leurs douleurs ne sont pas suffisamment soulagées. L'évaluation de la douleur est faite à 6h, 8h et 24H après la prise de THC par une EVA. Les résultats ne montrent pas d'effet antalgique du

THC puisque à 6H on ne remarque pas de différence d'activité entre le THC et le groupe placebo et qu'à 24h elles ont toutes demandé de la codéine. Les chercheurs concluent donc sur une utilisation de THC à doses trop faibles (21).

Cette hypothèse est confirmée par une étude de Roberts *et al* qui concluent aussi à une inefficacité à 5mg par voie orale sur des douleurs induites (109).

Malgré tout, l'inefficacité n'est peut être pas liée simplement au dosage, Attal *et al* concluent aussi à une absence d'action sur des douleurs chroniques neuropathiques à des doses pourtant de 16,6+/-6,5mg de THC. De plus à cette dose, 5 patients sur les 8 quittent l'étude à cause des effets indésirables (10).

Comme on a pu le voir précédemment, le type de douleur est aussi incriminé. En effet, Naef *et al* exposent en 2003 une étude sur l'utilisation du THC par voie orale à 20mg pour soulager des douleurs induites chez 12 sujets sains volontaires. Les douleurs sont dues à différents stimulus : pression, chaleur, froid et stimulations électriques simples ou répétées. Sur ces types de douleurs, Naef *et al* concluent à une absence d'effet antalgique du THC voire même une augmentation des sensations douloureuses (93).

#### Intérêt thérapeutique

De par ces études, on peut penser que l'utilisation du THC par voie orale n'est pas forcément judicieuse. Il faut au moins 15 mg de THC pour avoir une activité, ce qui engendre donc une augmentation du risque d'apparition d'effets indésirables et de leur intensité. De plus, la cinétique imposée au THC amène à un début d'action lent, une absorption erratique et des concentrations maximales inférieures pour une même dose (12). Une étude réalisée auprès de personnes consommatrices régulières de cannabis à but antalgique montre que si on leur laisse le choix, seul 2% des patients utilisent le cannabis uniquement par ingestion (133), tandis que les autres l'utilisent fumé ou par combinaison des deux. Cela prouve que le THC par voie orale n'est pas la formule la plus efficace.

<i><b>Etude</b></i>	<i><b>Patients et affections</b></i>	<i><b>Dosage</b></i>	<i><b>efficacité</b></i>
Noyes <i>et al</i> 1975 (12)	36 patients avec douleurs cancéreuses	5- 10- 15 et 20 mg	Soulagement des douleurs à 15 et 20 mg
Buggy <i>et al</i> 2003 (21)	Douleurs post opératoires chez 40 femmes ayant subi une hystérectomie	5mg	Pas d'efficacité

<b><i>Etude</i></b>	<b><i>Patients et affections</i></b>	<b><i>Dosage</i></b>	<b><i>efficacité</i></b>
Neaf <i>et al</i> 2003 (93)	Sujets sains volontaires douleurs induites par stimuli (pression, froid, chaud, stimulations électriques)	20mg	Pas d'efficacité
Attal <i>et al</i> 2004 (10)	Douleurs neuropathiques chroniques	16,6+/-6,5mg	Pas d'efficacité sur les douleurs ou sur la qualité de vie
Roberts <i>et al</i> 2006 (109)	Douleurs induites chez volontaires sains	5mg	Pas d'efficacité
Schley <i>et al</i> 2006 (115)	Douleurs et hyperalgie mécanique chez 9 fibromyalgiques	2,5 à 15mg	Diminution des douleurs à partir de 10- 15mg

Tableau 4 : Etudes sur l'activité antalgique du THC seul per os

#### sublingual

La cinétique d'un produit pris par spray buccal permet une mise à disposition du produit et donc une action antalgique plus rapide. Les principes actifs sont absorbés directement pour une partie par les muqueuses buccales très vascularisées et arrivent donc plus vite sur leur site d'action sans avoir subi de dégradation (enzymes, acidité, passage hépatique)

#### Etudes réalisées

En 2003, Notcutt *et al* testent l'efficacité de 2,5mg de THC en spray buccal sur des douleurs cancéreuses et Bermann *et al* celle de 2,7mg sur des douleurs chroniques centrales associées à une atteinte du plexus brachial. Il en résulte dans les deux cas un soulagement de la douleur et une amélioration de la qualité du sommeil.

Par contre utilisé contre des douleurs post opératoires, même à 5mg on n'a pas d'effet antalgique démontré (66).

<b><i>Etudes</i></b>	<b><i>Patients et affections</i></b>	<b><i>dosages</i></b>	<b><i>efficacité</i></b>
Notcutt <i>et al</i> 2003	Douleurs cancéreuses	2,5mg	Soulagement des douleurs et amélioration de la qualité du sommeil
Bermann <i>et al</i>	Douleurs chroniques	2,7mg	Soulagement des

<i>Etudes</i>	<i>Patients et affections</i>	<i>dosages</i>	<i>efficacité</i>
2003	centrales		douleurs et amélioration de la qualité du sommeil
Holdcroft <i>et al</i> 2006	Douleurs post opératoires	5mg	Pas d'efficacité

Tableau 5 : Etudes sur l'activité antalgique du THC seul en spray buccal

#### Intérêt thérapeutique

Utilisé dans des douleurs chroniques ou centrales, le THC en spray buccal semble avoir son intérêt puisqu'il permet de prendre des doses plus faibles que par voie orale et qu'on ne rencontre pas le problème de la carbonisation et donc le risque de cancérisation qu'on a avec la forme fumée.

#### IV

#### Etudes réalisées

Une étude présente l'utilisation de THC par voie IV sur des douleurs d'extraction dentaire à des doses de 0,22 ou 0,44mg/Kg, sans effet antalgique démontré.

#### Intérêt thérapeutique

L'étude précédente n'est pas d'un grand intérêt puisque le THC semble plus efficace sur les douleurs chroniques ou neurogènes que sur les douleurs aiguës comme c'est le cas ici. De plus il ne convient pas de s'apresentir sur cette voie qui présente de nombreux désavantages : risque infectieux, contraintes d'administration pour des patients déjà polymédicamentés, dépendance d'un tiers ou analogie avec un acte de drogage.

#### b) Cannabidiol seul

#### Oral

Lindsrom en 1987 teste le cannabidiol par voie orale sur des douleurs neuropathiques chroniques, à raison de 450mg par jour en 3 prises pendant une semaine. Il conclue à une absence d'activité antalgique. Il en est de même pour des doses à 300mg (99).

A l'inverse Iskedjian *et al*, en 2007, présentent une étude dans laquelle ils évaluent le

cannabidiol sur des douleurs chroniques et des douleurs de scléroses en plaque. Contre le placebo, le cannabidiol présente une diminution de la douleur de 1,7+/- 0,7 points (76).

On peut donc conclure à une faible activité antalgique du cannabidiol inutilisable cependant seul ou sous cette forme.

<i>études</i>	<i>Patients et affections</i>	<i>Dosage</i>	<i>efficacité</i>
Lindsrom <i>et al</i> 1987 (99)	Douleurs neuropathiques chroniques	300 et 450mg	Absence d'activité antalgique
Iskedjan <i>et al</i> 2007 (76)	Douleurs chroniques et dues à sclérose en plaque		Efficacité modérée

Tableau 6 : Etudes sur l'activité antalgique du cannabidiol

### Sublingual

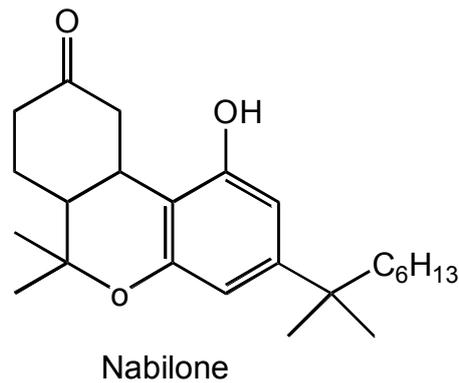
Nottcut *et al* démontrent une inefficacité du cannabidiol utilisé seul à 2,5mg en spray buccal sur des douleurs chroniques.

Le cannabidiol ne paraît donc pas être un principe actif à privilégier dans la prise en charge de douleurs chroniques, son activité antalgique étant nulle ou insuffisante.

### c) Nabilone CESAMET\*

La nabilone CESAMET\* est un analogue du tetrahydrocannabinol commercialisé par la compagnie américaine Lilly, au Royaume Uni et au Canada, pour traiter les nausées et vomissements dues aux traitements anticancéreux (à instaurer la veille du traitement et jusqu'à 48h après) ainsi que pour augmenter l'appétit dans pathologies anorexigènes.

Il est conditionné en capsules de 1mg, la posologie proposée est de 1 à 2mg par prise, 2 à 3 prises par jour.



En parallèle à cette utilisation, des tests sont effectués pour évaluer une extension de ses propriétés à une activité antalgique.

Dans une étude vs placebo réalisée sur 30 patients douloureux chroniques, il apparaît que la nabilone diminue leurs douleurs et qu'ils préfèrent 4 fois plus utiliser la nabilone que le placebo (103). Les comptes rendus des Iacm présentent également plusieurs expériences vs placebo arrivant aux mêmes conclusions (55, 68). Les doses testées sont de 1mg par jour ou de 1 à 4 gélules par jour.

Berlach en 2006 expose une étude portant sur des douleurs chroniques non cancéreuses 75% des patients relatent des effets positifs sur leurs douleurs, la qualité de leur sommeil, leurs nausées ainsi qu'un effet anxiolytique (14).

Gofeld en 2005 conclue à son efficacité sur des douleurs post opératoires.

Si la nabilone semble être pourvue d'un potentiel antalgique, il est intéressant de voir dans quelle mesure cette activité est intéressante face aux antalgiques déjà commercialisés. Frank *et al* ont récemment publié une étude comparant les effets de la nabilone à ceux de la dihydrocodéine. L'expérience est réalisée sur des patients atteints de douleurs neuropathiques chroniques. Les douleurs sont évaluées par EVA. La douleur moyenne initiale se situe à 69,6mm (échelle de 0 à 100mm). Les patients reçoivent 2mg de nabilone ou 240mg de dihydrocodéine. Après traitement, les deux molécules ont fait baisser le seuil de douleur évalué à 58,93 pour la nabilone et 58,58 pour la dihydrocodéine. Frank *et al* concluent donc que la codéine est un meilleur analgésique que la nabilone puisqu'il est légèrement moins analgésique et que les effets indésirables rapportés sont plus gênant que ceux rapportés pour la codéine (47).

<i>études</i>	<i>Patients et affections</i>	<i>efficacité</i>
Gofeld et al 2005	Douleurs post opératoires	Amélioration des douleurs vs placebo

IACM (55,68)		Amélioration des douleurs vs placebo
Berlach <i>et al</i> 2006 (14)	douleurs chroniques non cancéreuse	effets positifs sur leurs douleurs, la qualité de leur sommeil, leurs nausées ainsi qu'un effet anxiolytique
Frank <i>et al</i> 2008 (47)	Douleurs neuropathiques chroniques	Activité analgésique comparable à celle de la dihydrocodéine

Tableau 7 : Etudes sur l'activité antalgique de la nabilone

#### d) Autres

Les avancées de la recherche dans ce domaine ayant permis la découverte et la synthèse d'autres dérivés cannabinoïdes, leur activité dans les douleurs est également testée.

Dès 1981 Jain *et al* évaluent l'effet du Levonantradol dans des douleurs post opératoires modérées. On peut contester l'intérêt de cette étude puisque l'arsenal thérapeutique contre les douleurs modérées est déjà conséquent et ne provoque pas d'effets indésirables majeurs. Le levonantradol est testé à des doses de 1,5- 2- 2,5 et 3mg sur 56 patients vs placebo. Aucun effet positif sur les douleurs n'est observé à ces doses mais le groupe levonantradol présente plus d'effets indésirables que le groupe placebo (78).

Burstein *et al* testent le CT-3, molécule dérivée de la structure du THC, sur des douleurs chroniques. Au bout d'une semaine les résultats sont plus intéressants, dans l'ensemble, le CT-3 tend à diminuer les douleurs et les patients ne se plaignent pas d'éventuels effets indésirables notamment psychotropes. L'étude ne révèle pas non plus d'état de dépendance au traitement (23).

Le MARINOL\* dronabinol utilisé pour soulager les nausées et ouvrir l'appétit a également été testé pour son potentiel antalgique. Svendsen *et al* démontrent une faible activité sur des douleurs chroniques de sclérose en plaque. Le dronabinol diminue les douleurs chez 24 patients en moyenne de 1 point par rapport au placebo (0 points). Ils concluent donc à une activité modérée (122). Rudish *et al* le testent pour à des doses de 5 à 25mg/jr sur deux adolescents souffrants de douleurs chroniques neuropathiques. Un des patients décrit une diminution de l'intensité des douleurs de 45%, l'autre ne ressent aucun changement sur ce point. Par contre ils s'accordent à dire que le dronabinol leur offre une meilleure qualité de vie liée à moins d'idées noires, une meilleure qualité de sommeil et plus de facilité à appréhender leurs douleurs (111).

Etudes	Cannabinoïdes	Patients et affections	résultats
Jain <i>et al</i> 1981 (78)	Levonantradol	Douleurs post opératoires modérées	pas d'effet sur les douleurs et plus d'effets indésirables vs placebo
Burstein <i>et al</i> 2004 (23)	CT-3= acide ajulemique	Douloureux chroniques	Diminution des douleurs pas d'effets psychotropes ni de tolérance au traitement
Rudish <i>et al</i> 2003 (111)	Dronabinol MARINOL*	Douleurs neuropathiques chroniques	Diminution des douleurs chez un patient sur 2, amélioration de la qualité de vie
Svensden <i>et al</i> 2004 (122)	Dronabinol MARINOL*	Douleurs neuropathiques centrales dues à une sclérose en plaque	Diminution des douleurs vs placebo

Tableau 8 : Etudes de l'activité antalgique d'autres cannabinoïdes

### B.3- Potentiel antalgique d'une association de cannabinoïdes : Le SATIVEX\*

Le Sativex\* est le fruit de la recherche menée par la compagnie britannique GW pharmaceuticals et est commercialisé au Canada par la division des produits pharmaceutiques de Bayer Healthcare (62). Il contient les extraits Tetranabilex\* et Nabidiolex\* issus de plants de Cannabis sativa chimiquement et génétiquement caractérisés. Les extraits de fleurs femelles stériles sont extraits et raffinés selon des bonnes pratiques agricoles permettant un contrôle de la reproductibilité. Le THC et le CBD composent 70% de la substance obtenue avec 5 à 6% de cannabinoïdes mineurs, 6% de terpénoïdes, des stéroïdes, triglycérides, alcanes, squalène, tocophérol, caroténoïdes,... (113).

Le D9 tetrahydrocannabinol et le cannabidiol sont présents dans le spray à des doses respectivement de 2,7mg et 2,5mg (58). Le patient vaporise lui-même Sativex sous la langue ou à l'intérieur de la joue au moyen d'une pompe doseuse.

#### Etudes réalisées

De nombreuses études ont été réalisées sur Sativex dans le but d'évaluer la réelle efficacité de cette combinaison THC /CBD, la posologie optimum d'utilisation, les symptômes sensibles à ce traitement ainsi que les effets secondaires les plus courants et les

limites d'emploi de cette thérapeutique.

Nous avons vu précédemment que les études réalisées démontraient une activité certaine en tant qu'antalgique du THC. Celle du CBD était plus controversée.

L'activité antalgique de cette combinaison est démontrée par Rog *et al* dans une étude vs placebo sur 66 personnes atteintes de sclérose en plaque. Les patients sous Sativex ressentent une amélioration de la douleur supérieure à celle ressentie par les patients sous placebo (119).

L'IACM rapporte également les résultats d'une étude concluant à une amélioration du contrôle de la douleur et une amélioration du sommeil sous Sativex\* (69).

Iskedjian et al en 2007 réalisent une étude comparative de l'activité des différents cannabinoïdes dans des douleurs de sclérose en plaque. Le Sativex\* semble le plus efficace avec une diminution de la douleur de 1,7+0,7 pts vs placebo devant le cannabidiol seul, le dronabinol et d'autres cannabinoïdes (77).

En 2006, Young publie une étude en double aveugle contre placebo portant sur 66 patients atteints de sclérose en plaque. L'étude se déroule sur 4 semaines en double aveugle puis 4 semaines supplémentaires sont proposées à ceux qui le souhaitent. 64 patients ont suivi les 4 semaines initiales jusqu'au bout. La douleur est évaluée par EVA. Pour 34 patients, la douleur initiale est de 6,32 et elle est de 2,83 au bout de 52 semaines. Un point important de cette étude est qu'au bout de 92 semaines, la dose de sativex prise est la même que celle au début du traitement, on n'a donc pas de tolérance qui s'installe et donc une activité antalgique réelle et durable dans le temps (134).

Une autre étude similaire vient conforter cette conclusion. Il s'agit d'une expérience menée par Nurmikko *et al* sur 125 personnes pendant 5 semaines minimums. A t=0, la douleur moyenne ressentie est chiffrée à 7,24, au bout de 52 semaines elle est de 5,03. Là encore aucune augmentation posologique n'a été réalisée, l'effet est maintenu dans le temps, on n'a aucune apparition de tolérance à 68 semaines (94). Sur les 125, 105 souhaitent continuer l'étude pour bénéficier du traitement.

Perras montre en 2005 que la prise de Sativex diminue les douleurs neuropathiques, la spasticité, les spasmes musculaires et les troubles du sommeil chez des douloureux chroniques atteints de sclérose en plaque (99).

Deux études viennent cependant quelque peu ternir ce tableau. Une est réalisée par Al Zaabi sur 1 semaine à 3 mois, sur des patients ayant des douleurs neurogènes périphériques ou centrales. On les interroge sur une impression d'amélioration globale. Pour 52,56%, l'amélioration est totale, par contre pour les autres, la prise de Sativex n'entraîne aucun

changement (57,5%) voire une aggravation de la douleur (6,25%). De plus 25% des volontaires ont souhaité arrêter le protocole pour cause d'inefficacité ou d'effets indésirables (2).

On retrouve ces mêmes conclusions dans une étude menée sur 173 patients atteints de SEP dont les douleurs ne sont pas soulagées par les traitements antalgiques habituels. 43,3% soit 58 personnes se retirent de l'étude pour différentes raisons : manque d'efficacité (24), effets indésirables (17) perte de suivi (3) retirent leur consentement (3), autres (8). Cependant, chez les patients soulagés, l'effet est maintenu à long terme (41).

<b><i>Etudes</i></b>	<b><i>Patients et affections</i></b>	<b><i>Dosages</i></b>	<b><i>Efficacité</i></b>
Perras <i>et al</i> 2005 (99)	Douleurs neuropathiques	Sativex*	Diminution des douleurs amélioration de la qualité du sommeil
Nurmikko <i>et al</i> 2005 (94)	125 patients ac douleurs neuropathiques et allodynie	Sativex*	Amélioration des douleurs efficacité maintenue dans le long terme
Al Zaabi <i>et al</i> 2005 (2)		Sativex*	Amélioration chez 50% des sujets
Edwards <i>et al</i> 2006 (41)	173 patients avec sclérose en plaque	Sativex*	40% se retirent de l'étude effet maintenu à long terme chez les patients soulagés
Young <i>et al</i> 2006 (134)	66 patients avec sclérose en plaque	Sativex*	Diminution de la douleur et effet maintenu dans le temps
Rog <i>et al</i> 2006 (119)	66 patients avec sclérose en plaque	Sativex*	Amélioration des douleurs vs placebo
GW pharmaceuticals 2007 (58)	Douleurs neuropathiques associées à allodynie	Sativex*	Meilleur contrôle des douleurs amélioration de la qualité du sommeil
Iskedjian <i>et al</i> 2007 (77)	Douleurs neuropathiques	Sativex*	Diminution des douleurs vs placebo

*Tableau 9 : Etudes sur l'activité antalgique du Sativex\**

Un point important ressort des études précédentes, l'incidence des effets indésirables dus à Sativex\* semble faible ou sans conséquence importantes. Certains évoquent des effets mineurs, passagers comme des perturbations gastro-intestinales (94). Dans l'étude de Al

Zaabi, 25% des patients tolèrent bien leur traitement, bien que la plupart ressentent un mauvais goût, des nausées et problèmes d'attention (2). Selon Young, sur 66 personnes participant à l'étude, 52 présentent des effets secondaires sans gravité (134). C'est là que semble résider l'intérêt de la combinaison Tetrahydrocannabinol /cannabidiol. Le cannabidiol n'y est pas utilisé pour ses propriétés antalgiques mais pour diminuer les effets indésirables centraux dus au tetrahydrocannabinol. En effet une étude sur des animaux réalisée par Karniol et Carniti montre que CBD bloque certains effets du THC comme la catatonie chez les souris, la perte de réflexe cornéen chez le lapin, l'augmentation de la défécation et la diminution de la déambulation chez les rats. Il augmente en parallèle l'analgésie induite par le THC (113).

On retrouve ces mêmes conclusions dans des études réalisées sur sujets humains, le CBD diminue les effets négatifs du THC comme la tachycardie ou l'anxiété qui apparaît à des fortes doses de THC, la sédation ou la perte de mémoire à court terme (113). Le CBD est effectivement anxiolytique, antipsychotique, antioxydant, anti-inflammatoire et immunomodulateur. La synergie de l'association semble due à une inhibition de la métabolisation du THC en 11-hydroxytetrahydrocannabinol, ce dernier étant plus psychoactif que le THC et peut être à une augmentation de son absorption puisqu'on observe une augmentation des taux sériques de tetrahydrocannabinol. De plus, le CBD est un agoniste du récepteur TRPV1 et empêche la reprise de l'anandamide et son hydrolyse et donc prolonge l'activité des cannabinoïdes endogènes.

Au niveau des doses de Sativex\* utilisées, une expérience d'Hejazi montre qu'en laissant les patients (ici pour soulager des douleurs neuropathiques de sclérose en plaque) gérer eux même leur traitement, on obtient une posologie moyenne de 8 à 12 sprays par jour soit 22 à 32mg de THC et 20 à 30mg de CBD par jour. Soit un peu plus que ce qui est prévu dans l'AMM du produit (64).

Cette synergie a également été testée par voie orale à différents dosages.

Russo relate plusieurs études : une association THC 60mg CBD 15mg entraîne une analgésie légère et une diminution des effets indésirables par rapport au thc seul. Une association THC 15mg CBD 6mg n'entraîne pas d'augmentation des effets indésirables mais une association à parts égales entraîne moins de sédation qu'avec des concentrations de THC supérieures à celles de CBD et une perte de mémoire à court terme inférieure à celle qu'on a avec le THC seul (113).

## Utilisations dans les pays permissifs

Au Canada, Santé pharma a délivré une autorisation sous condition pour Sativex\* fin 2004 en vertu de la politique relative aux avis de conformité avec condition (AC-C). Il est disponible dans les pharmacies sous prescription médicale dans l'indication suivante: « traitement analgésique d'appoint chez des adultes atteints de cancer avancé (disséminé et non maîtrisable ni guérissable par un traitement) qui présentent une douleur modérée ou grave pendant un traitement par opioïdes administré à la plus forte dose tolérée contre une douleur de fond persistante » (62).

Cette forme permet une adaptation autonome de la dose journalière plus aisément qu'avec un traitement oral et correspond bien aux fluctuations rencontrées dans l'expression de ces symptômes.

Selon Bayer Canada, le coût d'un flacon de Sativex est de 124,95\$ (prix de base). Chaque flacon contient environ 51 pulvérisations. La dose quotidienne moyenne est de cinq pulvérisations soit un coût moyen de 12,25\$ par jour. Si on se base sur ce dosage, le coût annuel du Sativex serait d'environ 4475\$ (à majorer selon les honoraires professionnels des pharmaciens et autres paramètres). Le dosage étant individuel et pouvant aller jusqu'à 14 pulvérisations par jour, ce coût est une indication et variera selon le nombre de doses prises par le patient (118). Les conditions appliquées à la mise sur le marché canadien sont la réalisation d'études supplémentaires quant au réel bénéfice clinique du produit. Les patients doivent être informés de cette mesure avant d'utiliser le Sativex\*.

En Angleterre, la demande d'AMM a été refusée par l'organisme consultatif de l'agence britannique de régulation des produits pharmaceutiques MHRA (Medicine and Health Products Regulatory Agency) qui met en doute l'efficacité du produit et demande des études complémentaires.

Aucune demande d'AMM n'a été faite en France.

### B.4- Synergie associative éventuelle

#### a) Cannabinoïdes + morphine

L'activité antalgique des cannabinoïdes seul a été évaluée comme étant de puissance égale à celle de la codéine (29, 47, 82). On s'est alors demandé quelle corrélation existait entre le système cannabinoïde et le système opioïde au niveau pharmacologique et au niveau

analgésique.

## Résultats obtenus

### - Chez l'animal

De nombreuses expériences ont été réalisées sur ce sujet, aboutissant toutes aux mêmes conclusions, il est possible de ne s'intéresser qu'aux plus récentes.

Dans un test à la formaline, l'association de morphine à 2mg/kg et de THC à 1 ou 2,5mg/kg produit une diminution du comportement douloureux dans la phase inflammatoire du test supérieure à celle rencontrée lors de l'administration de chaque molécule séparément. Cela n'indique pas forcément une synergie d'action, il peut s'agir tout simplement d'un effet additif. De plus Finn *et al* précisent que cette association engendre également une augmentation des effets indésirables (43).

Ces molécules ont aussi été testées par Cox *et al* en 2007 avec un ratio de 1:1 pour des doses de 0,1 à 5mg/kg dans un modèle de douleur d'arthrite obtenu avec l'administration du «freund's adjuvant ». Ils concluent à une activité synergique de l'association (34).

Une autre association conduit à la même conclusion, de la morphine administrée avec du CP55940 un agoniste non sélectif des récepteurs cannabinoïdes. Ils sont évalués dans un test de plaque chauffante et un tail flick test. L'effet maximal de la combinaison est obtenu 60min après l'administration (tout comme les molécules seules) et l'effet est synergique dans les deux tests réalisés (123).

Afin d'anticiper une éventuelle utilisation chez l'homme il est intéressant de tester le THC avec des morphiniques utilisés en thérapeutique humaine. C'est ce que font Cichewicz *et al* en 2005, avec du fentanyl et de la buprenorphine par voie sous cutanée et transdermique. Leur but est de voir si une dose de THC de faible posologie peut améliorer l'activité antinociceptive des morphiniques. L'étude est réalisée sur des sujets sains, par un test de piqure.

Par voie sous cutanées, on administre 30 à 100µg/kg de fentanyl ou 1 à 5mg/kg de buprenorphine et 50 mg/kg de THC. On effectue le test 20 à 30 mn après l'injection. Il apparaît que le fentanyl seul diminue la douleur de 25%, la buprénorphine seule de 20% et le THC comme prévu n'a aucune activité antalgique, les doses étant trop faibles. L'administration concomitante de THC et de fentanyl entraîne un soulagement de la douleur supérieure à celui qu'on trouve avec le fentanyl seul. Les résultats sont identiques pour la buprenorphine.

Par voie transdermique, on applique des patchs de 500 à 3000 $\mu$ g/Kg de fentanyl ou de 70 à 300mg/kg de buprenorphine et de 240mg de THC. On obtient pour le fentanyl seul 5% d'inhibition de la douleur à 2, 4 et 6h et pour la buprenorphine seule, 25% d'inhibition à 2 et 4h. Là encore, le THC seul n'a pas d'effet antalgique. L'administration de fentanyl et THC d'une part et de buprenorphine et THC d'autre part montre une activité synergique sur la douleur par rapport aux molécules isolées (30).

Les études *in vivo* sur animaux semblent donc toutes conclure que la morphine et les cannabinoïdes utilisés ensembles ont au moins un effet analgésique additif voire même synergique. Ces résultats sont très intéressants car si on les retrouve chez l'homme, ils pourraient permettre d'avoir un effet antalgique avec des dosages de morphiniques moins élevés et bien sûr une diminution de l'incidence des effets iatrogènes. De plus, Smith *et al* ont récemment montré que l'association de morphine et de THC (0,75mg/kg de chaque 2 fois /jr) annulait la désensibilisation des récepteurs cannabinoïdes et opioïdes et la tolérance rencontrée lors de l'administration de l'un ou l'autre séparément (117), ce qui au niveau thérapeutique est plus que prometteur étant donné les problèmes de ce type rencontrés dans la prise en charge des douleurs par les morphiniques.

Etudes	Tests effectués	Molécules et dosages	résultats
Finn <i>et al</i> 2004 (43)	Rat test à la formaline	Morphine: 2mg/kg THC: 1 ou 2,5mg/kg	Diminution des douleurs plus importante en association que l'un et l'autre seul
Tham <i>et al</i> 2005 (123)	Plaque chauffante tail flick test	Morphine CP55940	Effets synergiques de l'association dans les deux tests
Cichewicz <i>et al</i> 2005 (30)	Cochon d'inde, douleur induite par piqûre	<u>Sous cutanée</u> : fentanyl 30 à 100 $\mu$ g/kg buprenorphine 1 à 5mg/kg THC 50mg/kg <u>transcutanée</u> en patch fentanyl 500 à 3000 $\mu$ g/kg buprenorphine 70 à 300mg/kg THC 240mg	<u>Sous cutanée</u> 25% d'inhibition de la douleur par le fentanyl 20% par la buprenorphine synergie d'activité quand association avec le THC <u>Transdermique</u> 5% d'inhibition de la douleur par le fentanyl 25% par la buprenorphine synergie d'activité quand association avec le THC
Cox <i>et al</i>	Model de douleur	Morphine et THC	Action synergique et

2007 (34)	d'arthrite par utilisation du « freund's adjuvant »	ratio 1:1 de 0,1 à 5mg/kg	diminution de la tolérance
Smith <i>et al</i> 2007 (117)	Pression sur patte	Morphine: 1 à 6 fois/jr 75mg en sc THC: 4mg/kg 2fois/jr	Inhibition de la désensibilisation des récepteurs et de la tolérance rencontrée avec chaque molécule séparément

Tableau 10 : Etudes menées sur l'action conjointes des cannabinoïdes et des opioïdes chez l'animal

- chez l'Homme

Les résultats des études sur animaux étant positifs et homogènes, l'expérimentation est rapidement passée sur le sujet humain. Cette association a été testée au sein de plusieurs expériences par différentes voies d'administration, et plusieurs dosages.

Dès 2003 Neaf *et al* présentent une étude sur l'activité antalgique d'une association morphiniques/ cannabinoïdes. Cette étude vs placebo est réalisée chez 12 sujets sains n'ayant jamais pris de cannabis auparavant. Le cannabinoïde choisi est le Dronabinol Marinol\* à 20mg par voie orale et l'opioïde, la morphine 30mg per os. L'évaluation est effectuée sur des douleurs induites: pression (douleur profonde), chaleur (douleur superficielle), froid (douleur profonde), stimulations électriques transcutanées simples ou répétées (douleur superficielle). Ce choix peut être contestable puisque plusieurs études montrent l'inefficacité du THC dans ces types de douleurs. Et en effet les résultats sont ceux attendus: la combinaison dronnabinol/ morphine n'a d'action antalgique ni sur la douleur à la pression, ni sur le test à la chaleur ou au froid ni sur les stimulations électriques simples. La morphine seule diminue les douleurs du test de pression, au froid et augmente la tolérance à la douleur due aux stimulations électriques. Neaf *et al* concluent sur une absence d'activité et préconisent de tester cette combinaison sous une autre forme (93).

En 2006, Roberts *et al* testent l'administration de THC par voie orale à 5mg puis de morphine en IV 0,02mg/kg sur des sujets sains. L'incidence sur la douleur se fait 55mn après selon la réaction à un stimulus thermique sur la peau. On sait que 5mg de THC ne sont pas suffisants pour engendrer une activité antalgique. Ici, on a choisi des faibles doses pour être sûr de ne pas masquer l'éventuelle synergie. Cependant les résultats montrent que même la morphine seule est à des doses trop faibles pour engendrer une quelconque activité. Il serait

donc intéressant de refaire cette expérience avec des doses plus élevées (109).

S'il paraît impossible d'avoir une activité antalgique avec des doses de chaque classe qui séparément n'en n'ont pas, il est également peu probable que le THC puisse potentialiser l'effet de la morphine déjà administrée à fortes doses. C'est ce que prouvent Jovan *et al* en testant des doses de morphine à 80mg/kg et de codéine à 100mg/kg. L'effet antalgique de ces molécules est au maximum et l'ajout de THC ne change rien à leur puissance d'action. Dans le cas de la codéine il semble néanmoins prolonger l'activité antalgique dans le temps (132).

L'effet synergique de cette association n'est donc pas prouvé sur les algies aiguës puisque les expériences présentées ci-dessus ne concluent pas à une activité évidente.

Il paraît donc intéressant de se pencher sur des situations d'utilisation plus concrètes en particulier sur des sujets douloureux chroniques.

Une étude datant de 2003 présente les cas de trois personnes douloureuses chroniques associant la prise d'opioïdes et de cannabis fumé.

Le premier cas concerne une femme de 47 ans soumise à des douleurs dues à une sclérose en plaque depuis 10 ans. Les symptômes dont elle se plaint sont des douleurs articulaires, spasmes vésicaux, maux de tête, fatigue, insomnie qui ne sont pas soulagés par les traitements médicamenteux et fonctionnels. Sa déambulation est compromise. Au début de l'étude, son traitement est le suivant :

morphine à libération prolongée à 75mg/jr

tizanidine 24mg/jr

sertraline 150mg au coucher

Malgré cela, elle ne parvient pas à agir complètement sur ses douleurs, la spasticité et ses troubles du sommeil. Elle obtient alors une autorisation pour consommer du cannabis à raison de 2 à 4 bouffées au coucher. Au bout de 6 mois, son traitement n'est plus que de :

45mg de morphine par jour

6mg de tizanidine

100 à 150mg de sertraline au coucher.

De plus elle prétend ressentir une amélioration de ses douleurs, de sa spasticité et une diminution des troubles du sommeil, sans effets indésirables rapportés.

Le deuxième est sidéen de 34 ans souffrant de douleurs neuropathiques touchant les mains et les membres inférieurs. Ces douleurs ne sont pas contrôlées par les nombreux

traitements essayés (physiothérapie, acupuncture, AINS, AD3C, anticonvulsivants, anesthésiques locaux et IV, opioïdes). Son traitement antalgique avant la prise de cannabis est  
morphine à raison de 360mg/jr en libération prolongée  
morphine 75mg/jr 4 fois par jour dans les pics douloureux  
gabapentine 2400mg/jr

On lui propose alors un traitement avec 3-4 bouffées de cannabis 3-4 fois par jour. Après 4 mois, il a diminué son traitement morphinique à 180mg/jr et au bout de 9 mois il ne l'utilise plus que de façon discontinue. Il parvient ensuite à n'utiliser la gabapentine qu'en discontinu puis plus du tout.

Le dernier cas présenté est un homme de 44 ans ayant des douleurs depuis 6 ans dans le bas du dos et la jambe suite à un accident de travail. Comme les cas précédents, ses douleurs ne cèdent pas aux traitements habituels. Son traitement initial se compose de :

morphine Lp 150mg par jour  
cyclobenzaprine 10mg 3 fois par jour

sans réel contrôle des douleurs. Il est autorisé à prendre plusieurs bouffées de cannabis 4 à 5 fois par jour. Au bout de 2 semaines, il a diminué sa consommation de morphine à 90mg par jour, au bout de 4, il prend 60mg de morphine et 1mg de cyclobenzaprine par jour. Sa douleur est mieux contrôlée lui permettant même de retravailler (85).

Ces cas pratiques montrent que la prise de THC permet de diminuer la consommation de morphine de 60% à 100% tout en offrant un meilleur contrôle de la douleur. On voit bien dans ces situations que l'association des systèmes cannabinoïdes et opioïdes est intéressante puisque l'activité antalgique est supérieure avec des doses de morphine inférieures et donc une diminution des effets indésirables centraux de la morphine (sédation, dépression respiratoire, constipation,...).

Etudes	Sujets étudiés	Molécules et dosages	résultats
Neaf <i>et al</i> 2003 (93)	Sujets sains, douleurs induites par la pression, froid, chaud, stimulations électriques simple ou répétée	Morphine PO 30mg Marinol PO 20mg	Aucun effet antalgique sur ces douleurs
Roberts <i>et al</i> 2006 (109)	Sujets sains, douleur induite par stimulation thermique	Morphine IV 0,02mg/kg THC PO 5mg	Aucun effet antalgique car doses trop faibles
Jovan <i>et al</i> 2006		Morphine 80mg/kg Codéine 100mg/kg	Pas d'augmentation de l'antalgie due aux

(132)		THC	opioïdes car doses déjà très élevées prolongation de l'activité dans l'association codéine+THC
Lynch <i>et al</i> 2003 (85)	Femme avec douleurs chroniques de SEP	-Morphine Lp : 75mg par jour -cannabis fumé : 2 à 4 bouffées au coucher - Tizanidine : 24mg/jr - sertraline : 150mg/jr	Après 6 mois diminution à morphine:45mg/jr Tizanidine:6mg/jr sertraline:100à 150mg/jr meilleur soulagement de la douleur
	Homme sidéen avec douleurs chroniques dues à son affection	-morphine Lp : 360mg/jr - morphine : 75mg 4 fois/jr - gabapentine : 2400mg/jr -cannabis fumé : 3 à 4 bouffées 3 à 4 fois/jr	Après 4 mois : morphine:180mg/jr après 9 mois Morphine en discontinu puis diminution de gabapentine jusqu'à l'arrêt meilleur soulagement de la douleur
	Homme avec douleurs chroniques du dos et membres inférieurs	Morphine Lp : 150mg/jr Cyclobenzaprine:10mg 3 fois/jr cannabis fumé : plusieurs bouffées 4 à 5 fois/jr	Après 2 semaines morphine:90mg/jr après 4 semaines morphine:60mg cyclobenzaprine:10mg/jr meilleur soulagement de la douleur

Tableau 11 : Etudes menées sur l'action conjointes des cannabinoïdes et des opioïdes chez l'homme

### Pharmacologie de la synergie

Il est largement connu que les opioïdes et les cannabinoïdes partagent certains effets pharmacologiques comme l'antinociception, la sédation, l'inhibition locomotrice, l'hypothermie et l'hypotension. De plus les expériences précédentes montrent une interaction dans leur activité puisque leur association produit parfois un effet synergique. On peut donc légitimement penser que leurs systèmes pharmacologiques dépendent l'un de l'autre.

On remarque une augmentation de l'expression des gènes du récepteur CB1 suite à une exposition à la morphine. Les deux systèmes agissent par l'intermédiaire d'une protéine G qui bloque la neurotransmission dans le cerveau et la moelle épinière. Les cannabinoïdes agissent au niveau des fibres afférentes de la douleur, en effet des agonistes des récepteurs kappa

bloquent l'activité antalgique et la naloxone antagonise les effets des cannabinoïdes et opioïdes. La synergie de l'activité peut provenir de la libération des dynorphines A par le THC, on remarque qu'après 5 jours de traitement par du THC, on a une augmentation de l'expression des gènes de prodynorphine et proenkephaline dans la moelle épinière. Une étude réalisée chez des rats knock out sans prodynorphine montre une diminution de l'analgésie provoquée par le THC. On peut aussi observer une augmentation des taux de dynorphine concomitante à l'apparition de l'analgésie (29).

Pour Jovan *et al*, le THC augmente la libération de dynorphine A comme la leucine enkephaline dans la moelle épinière mais seulement au début de l'antinociception produite par THC, et ce n'est pas la dynorphine A qui maintient cette activité dans le temps. Plusieurs hypothèses sont avancées, mettant en jeu des couples de récepteurs  $\mu/d$  et  $\mu/k$  ou encore la substance P en tant que neuromédiateur majeur de la transmission nociceptive dans la moelle épinière. Le CGRP peptide lié au gène de la calcitonine est colocalisé et colibéré avec la substance P dans les neurones spinaux afférents. Le CGRP augmente la concentration de SP dans la moelle épinière en augmentant sa libération et en diminuant sa dégradation. Le THC a donc peut être un effet synergique avec la morphine en induisant une libération de dynorphine qui va inhiber le CGRP et donc diminuer la libération de SP (132).

Lim met en cause les récepteurs glucocorticoides qui sont connus pour avoir un rôle dans la régulation des réponses inflammatoires. On les localise dans la corne postérieure de la moelle épinière. Ils sont actifs sur la plasticité neuronale, la mémoire et l'apprentissage. Pour Lim ils font le lien entre les deux systèmes en activant les récepteurs CB1 quand l'organisme est exposé à la morphine. En effet le RU38486 qui est un antagoniste des récepteurs Grs diminue la synthèse des récepteurs CB1 lors d'une exposition morphinique (84).

#### b) Cannabinoïdes + Antiinflammatoire

Les avancées récentes sur la pharmacologie du système cannabinoïde et des endocannabinoïdes ont permis de mettre en évidence une éventuelle interaction entre ce système et le déroulement de la réponse inflammatoire. Toujours dans l'optique de trouver une utilisation clinique aux cannabinoïdes, les chercheurs se sont penchés sur ce que pouvait donner une association de cannabinoïdes et d'anti-inflammatoires. En effet l'anandamide est métabolisée par la fatty acide amide hydrolase et cette dernière est inhibée par des analogues de l'ibuprofène et de l'indométhacine (67) ainsi que par des énantiomères du flurbiprofène, du ketorolac et de l'ibuprofène (44). Les AINS ont donc un potentiel à augmenter les taux

d'endocannabinoïdes en diminuant leur catabolisme.

De plus l'effet antinociceptif du flurbiprofene, de l'indomethacine et d'un inhibiteur des phospholipases A2 est annulé par un antagoniste des récepteurs CB1 (AM251) (9, 56).

Enfin, Gühring démontre que l'indomethacine est inactive sur des souris CB1 knock out (56).

On peut donc légitimement penser que les deux systèmes interagissent et il est intéressant d'évaluer leur association sur le traitement de douleurs. La littérature sur ce sujet n'est étonnamment pas très fournie et plutôt contradictoire.

Guindon *et al* exposent la même année deux études dans lesquelles ils étudient le potentiel antinociceptif de l'anandamide seul et associée d'une part à l'ibuprofene et d'autre part au rofécoxib (inhibiteur spécifique de la COX 2) dans des douleurs aiguës et inflammatoire d'un test à la formaline sur des rats. Il en ressort, comme prévu, que l'anandamide seule et l'ibuprofene comme le rofécoxib seuls ont une activité antinociceptive dans les deux phases du test (douleur aiguë et douleur inflammatoire). Dans les deux expériences ils concluent à un effet synergique de l'association puisque l'antinociception obtenue est supérieure à celle attendue si les potentiels antalgiques n'étaient qu'additifs (55, 57).

Une étude de Ulügol vient cependant ternir ces résultats très prometteurs. Il évalue l'activité antinociceptive du ketorolac et du WIN 55-212-2 sur un modèle de douleur non inflammatoire traduit par un tail flick test et sur des douleurs inflammatoires viscérales induites par de l'acide acétique. Le WIN55-212-2 présente une activité dans le Tail flick test mais pas le ketorolac. L'association des deux ne modifie pas l'activité du WIN55-212-2. Sur les douleurs inflammatoires, le ketorolac et l'agoniste cannabinoïde provoquent respectivement une diminution du comportement douloureux de 33% et 30%. On en déduit qu'ils ont à peu près le même pouvoir antinociceptif. L'association des deux produit cependant un effet antalgique supérieur mais qui correspond à une interaction additive (124).

Etudes	Molécules étudiées	Tests effectués	résultats
Guindon <i>et al</i> 2006 (55)	Anandamide et ibuprofene	Test à la formaline	Association d'effet synergique
Guindon <i>et al</i> 2006 (57)	Anandamide et rofecoxib	Test à la formaline	Association d'effet synergique
Ulügol 2006 (124)	WIN55-212-2 et ketorolac	Tail flick test acide acétique	Association d'effet additif

### C- Discussion

Certains pays en ont légalisé l'accès pour un but médical, dans d'autres les personnes douloureuses passent par des filières parallèles, quoi qu'il en soit, le cannabis est bel et bien utilisé pour soulager des douleurs récalcitrantes ou améliorer la qualité de vie imposée par ces douleurs. Dans certains pays, les médecins passent même un accord avec leurs patients pour les suivre dans leur traitement bien que le cannabis soit prohibé.

Les études faites sur ces consommations montrent qu'effectivement une activité antalgique est possible. La consommation de cannabis fumé est difficile à doser puisque la matière utilisée n'est pas normée. Ainsi lorsqu'on veut établir un profil de consommation du cannabis à but thérapeutique, on obtient de grandes disparités ne permettant pas de conclure si oui ou non la quantité de cannabis inhalée est nocive à long terme. Cette consommation même si elle peut s'avérer bénéfique sur les douleurs (en particulier des douleurs chroniques neuropathiques) ne constitue pas une alternative acceptable dans le cadre d'une prise en charge médicale. Le fait de brûler la matière dans une cigarette engendre d'une part une carbonisation entraînant des effets néfastes directs et ce geste est trop apparenté à une consommation récréative pour qu'il soit cautionné par les instances de santé. Ainsi de nombreuses expériences sont réalisées pour tenter de trouver une forme convenable à un dosage acceptable tout en ayant le maximum d'activité.

Le principal constituant psychoactif du cannabis étant le  $\Delta$ -9-THC c'est lui qui fut un des premiers testés. Par voie orale il ne semble pas montrer une activité antalgique à des doses correctes. Il faut atteindre en effet 10 à 15mg pour avoir une certaine efficacité. Ces doses sont trop élevées car elles entraînent des effets indésirables notamment centraux forcément élevés et gênants. De plus, le THC étant très lipophile, sa cinétique par voie orale n'est pas intéressante et difficile à anticiper de façon sûre. Une voie qui tend à se développer est la voie sub linguale par l'utilisation de sprays buccaux. Cette forme d'administration présente plusieurs avantages, elle permet une absorption rapide par les veines de la langue et évite ainsi les problèmes de la forme entérale (dégradation par les enzymes gastriques, passage hépatique). La cinétique se rapproche au mieux de celle obtenue lorsqu'on fume le cannabis et donc paraît intéressante pour faire adhérer les patients habitués au cannabis à leur traitement. Cette forme permet de soulager des douleurs avec 2,5mg de THC ce qui est donc moins risqué qu'avec une voie orale. L'efficacité encore une fois semble plus portée sur les douleurs

chroniques centrales ou neuropathiques et est nulle par exemple sur des douleurs post opératoires aiguës.

Un autre constituant du cannabis a été choisi pour ces études, le cannabidiol, connu pour être non psychoactif ce qui lui confère un intérêt certain puisque le problème majeur dans l'utilisation du cannabis est l'expression d'effets psychotropes centraux dus aux propriétés du THC et d'autres constituants. Malheureusement les résultats des expériences sont sans appel, le cannabidiol n'a pas d'activité antalgique intéressante utilisé seul par voie orale ou en spray buccal.

Plusieurs médicaments à base de dérivés cannabinoïdes sont déjà sur le marché dans d'autres indications. C'est le cas par exemple de la Nabilone commercialisée sous le nom de CESAMET\*. Présentée sous forme de capsules orales, elle semble avoir un effet antalgique intéressant vs placebo sur des douleurs neuropathiques chroniques et même sur des douleurs post opératoires.

Le SATIVEX en est un autre, commercialisé en spray buccal, c'est une combinaison de THC et de CBD. Les expériences réalisées sur ce produit sont encourageantes, il est facile à utiliser, sa forme offre aux principes actifs tous les avantages cités précédemment et il permet une adaptation posologique individuelle. Son efficacité sur les douleurs semble se focaliser sur les douleurs neuropathiques chroniques, allodynies, douleurs de sclérose en plaque ce qui permettrait d'élargir le panel thérapeutique proposé dans ces pathologies qui est restreint et souvent trop limité. L'association de ses deux molécules est intéressante, en effet comme nous l'avons vu le CBD n'a pas d'activité antalgique propre mais il jouerait un rôle de booster en inhibant le catabolisme du THC en 11-hydroxy-THC dont les effets psychotropes sont importants. Il permet ainsi un maintien de l'activité antalgique tout en limitant les effets indésirables. Le problème de cette utilisation peut résider dans le dosage puisque lorsqu'on laisse une adaptation posologique libre, on remarque que les doses employées sont plus importantes que celles prévues dans l'AMM soit 8-12 bouffées par jour en moyenne contre 5 prévues normalement. Faudrait-il donc en cas d'extension d'AMM laisser cette liberté de dosage qui en fait en grande partie son intérêt puisque les douleurs sont différentes pour chacun en fonction des activités quotidiennes, des heures, des événements ou imposer une posologie stricte à suivre pour limiter les risques iatrogènes ? C'est l'un des points soulevés par les pays comme le Royaume Uni par exemple qui refusent la commercialisation du Sativex\* car ils estiment que les études sont insuffisantes tant sur les risques encourus que sur la réelle activité du produit.

L'activité potentielle des cannabinoïdes ayant été évaluée proche de celle de la

codéine, les chercheurs se sont penchés sur une utilisation combinée à d'autres antalgiques. A la morphine par exemple, très utilisée dans les douleurs intenses, qui a de nombreux défauts puisqu'elle n'agit que modérément sur les douleurs neurogènes et qu'elle engendre rapidement une tolérance chez les patients nécessitant d'augmenter les doses pour retrouver le même effet avec tout ce que ça comporte de iatrogénie et de limites thérapeutiques. Les expérimentations animales faites sur ces combinaisons sont très concluantes, et on observe un effet synergique dans la plupart des cas présentés. Cette activité ne se retrouve hélas pas dans les études réalisées chez des douloureux ou des volontaires sains. Il est important de continuer les recherches dans ce domaine car une activité synergique permettrait même avec des doses inactives de cannabinoïdes de diminuer les doses de morphine et ainsi réduire les effets indésirables types sédation, constipation, dépression respiratoire souvent difficiles à supporter. De plus une étude de Smith *et al* montre que l'administration de morphine et de THC à 0,75mg/kg 2 fois par jour chez un rat inhibait la désensibilisation aux récepteurs opioïdes et cannabinoïdes et la tolérance rencontrée lors de l'administration de l'un ou l'autre séparément (117). Cette voie reste donc à approfondir par de nouveaux essais chez les patients douloureux chroniques.

Une autre association est à approfondir, celle des cannabinoïdes avec des AINS. Leurs mécanismes d'actions proches devraient pouvoir conduire à une interaction intéressante. Pour l'instant l'activité démontrée n'est pas clairement établie, elle peut être synergique ou juste additive mais dans les deux cas son emploi pourrait permettre une diminution des effets indésirables des AINS.

**Partie IV**  
**Limites d'utilisation du cannabis**  
**thérapeutique**

## I- Effets indésirables du cannabis

Le cannabis est un produit interdit à la consommation et cela à cause des effets néfastes qu'il engendre. Nous verrons tout d'abord quels sont les symptômes indésirables rencontrés réellement chez les personnes utilisant telle ou telle molécule cannabinoïde à des fins thérapeutiques puis les effets centraux et périphériques engendrés théoriquement par la prise de cannabis à court et à long terme.

### A- Effets rapportés par les consommateurs de cannabis à but thérapeutique

Les études réalisées pour évaluer l'activité thérapeutique des différentes molécules cannabinoïdes sont le plus souvent associées à une observation des effets indésirables qui en découlent. En effet un constituant même très actif ne présente pas d'intérêt thérapeutique si le risque lié à son utilisation est supérieur au bénéfice qu'il apporte.

Au regard des études menées sur le sujet, on s'aperçoit que les effets indésirables liés à la consommation de cannabis sont fréquents. En effet, toutes les études, toutes molécules confondues, relatent plusieurs symptômes qui apparaissent chez plusieurs sujets.

Lynch et al exposent une étude dans laquelle 76% des personnes incluses présentent des effets indésirables, al Zaabi *et al* 75%, Young *et al* 52/66 personnes, ou encore 86% dans d'autres études (41). L'utilisation du cannabis semble donc bien engendrer l'apparition d'effets indésirables chez environ 75% des sujets étudiés.

Les symptômes rencontrés sont dus principalement à la pharmacologie des cannabinoïdes. Ce sont les nausées qui sont le plus souvent évoquées (2, 12, 14, 15, 41, 53, 66, 71, 77, 99, 119), la sédation (14, 15, 21, 66, 73, 93, 99, 119), et la fatigue (2, 14, 21, 68, 73, 86, 99). On remarque de par leur fréquence d'apparition que ces effets indésirables sont inhérents à la prise de cannabinoïdes. D'autres symptômes sont décrits avec une fréquence moindre comme des tachycardies ou des palpitations (14, 21, 66, 72, 86), une euphorie (2, 12, 53, 93), des troubles gastro-intestinaux (2, 14, 41, 94), une sécheresse buccale (14, 41, 72, 86), un mauvais goût dans la bouche (2, 41, 99), des vertiges (12, 15, 72, 73), des douleurs buccales (15, 72, 99), des difficultés de concentration (2, 14, 21), ou encore une anxiété (71, 86, 93). Enfin d'autres manifestations indésirables sont relatées mais plus à titre

anecdotique. Il s'agit de réaction de type intoxication (94, 99), de chutes (2, 41), de confusions (86, 93), de dépression (14, 71), d'hypotension bradycardie (66), de prise de poids (86), de paranoïa (86), de rétention urinaire (14), de troubles visuels (14) de trous de mémoire (14).

	2	12	14	15	21	41	53	66	68	71	72	73	77	86	93	94	99	119
Nausées vomissements	X	X	X	X		X	X	X		X			X				X	X
sédation			X	X	X			X				X			X		X	X
fatigue	X		X		X			X	X			X		X			X	
Tachycardie palpitations			X		X						X			X				
Euphorie	X	X					X								X			
Troubles gastro-intestinaux	X		X			X										X		
Bouche sèche			X			X					X			X				
Mauvais goût	X			X		X											X	
Vertiges		X		X							X	X						
Douleurs buccales				X							X						X	
Difficulté de concentration			X		X											X		
anxiété										X				X	X			
Intoxication																X	X	
Chute	X					X												
Confusion														X	X			
Dépression			X							X								
Hypotension, bradycardie								X										
Prise de poids					X													
paranoïa														X				
Rétention urinaire			X															
Tbles visuels			X															

Trous de mémoire			X															
------------------	--	--	---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Tableau 13 : Récapitulatif des différents effets indésirables rencontrés

Les effets indésirables liés à la prise de cannabis sont fréquents mais cependant, ils semblent le plus souvent modérés. En effet, Nurmikko *et al* évoquent des symptômes modérés et transitoires avec le Sativex\*, sur les 86 personnes présentant ces symptômes, seuls 6 sont considérées comme cas sérieux et 2 ont besoin d'une médication pour lutter contre ces effets (94). Chez Young *et al*, seuls 10 patients sur 60 ont eu des manifestations indésirables graves avec ce cannabinoïde (134). Il en est de même pour Berman *et al* qui ne parlent que d'effets modérés et transitoires avec du Sativex\* (15). Berlach *et al* dénombrent 3 personnes sur leurs 20 participants qui présentent des effets insupportables liés à la prise de nabilone (14), Lynch *et al*, Berman *et al*, Haydn *et al*, Ben Amar *et al* ne recensent aucun effet indésirable sérieux dans leurs études (12, 15, 68, 86). Gofeld *et al* n'évoquent aucun effet néfaste sur un traitement court par nabilone de trois jours (53) et Buggy *et al* aucune différence entre le placebo et 5mg de THC oral (21). Ces résultats montrent que, bien que fréquents, les effets indésirables liés à la consommation de cannabinoïdes ne sont pas des effets jugés comme gênants ou invalidants pour l'utilisation de ces produits.

Ces symptômes sont donc plutôt modérés et par-là même ne semblent pas avoir une grande incidence sur le traitement. En effet, Lynch *et al* et Holdcroft *et al* concluent que pour tous les participants, le bénéfice est supérieur au risque encouru (66, 86). Plusieurs études montrent que malgré les effets indésirables, les volontaires ne souhaitent pas arrêter et ce surtout dans les études chez des douloureux chroniques qui doivent y trouver un intérêt thérapeutique et sont habitués aux effets indésirables rencontrés avec les autres traitements antalgiques (70, 119).

Les effets indésirables sont sensiblement identiques quelle que soit la forme utilisée. Les tableaux suivants montrent que les manifestations citées précédemment se retrouvent indifféremment dans les différentes formes de cannabinoïdes (ici Sativex\*, Nabilone et THC seul oral). Les nausées, la sédation, la fatigue, l'euphorie sont des symptômes récurrents qui semblent provoqués par tous les cannabinoïdes. Un bémol cependant pour le Sativex\* qui provoque visiblement plus de troubles au niveau buccal. On remarque une supériorité des

manifestations de dysgueusies (2, 15, 41, 99) et la présence de douleurs buccales qu'on ne rencontre pas avec les autres formes (15, 72, 99). Cela est certainement dû à sa forme d'utilisation. En effet le Sativex étant un spray buccal on imagine aisément que son utilisation a plus de conséquences à terme sur la sphère oropharyngée.

	2	15	41	72	94	99	119
Nausées	X	X	X			X	X
Mauvais goût	X	X	X			X	
Douleurs buccales		X		X		X	
Troubles gastro-intestinaux	X		X		X		
sédation		X				X	X
euphorie	X	X					
Réaction type intoxication					X	X	
Chute	X		X				
Fatigue	X					X	
Bouche sèche			X				

Tableau 14: Effets indésirables liés à la prise de SATIVEX\*

	14	53	68	71
Nausées	X	X		X
Fatigue	X		X	
Dépression	X			X
Troubles gastro-intestinaux	X			
Difficultés de concentration	X			
Euphorie		X		
Tachycardie palpitations	X			
Anxiété				X
Sédation	X			
Bouche sèche	X			
Rétention urinaire	X			
Troubles visuels	X			
Trous de mémoire	X			

Tableau 15: Effets indésirables liés à la prise de Nabilone

	21	66	73	93
Sédation	X	X	X	X
Fatigue	X	X	X	
Tachycardie palpitations	X	X		
Difficultés de concentration	X			
Nausées		X		
Euphorie				X
Anxiété				X
Confusion				X
bradycardie hypotension		X		

Tableau 16 : Effets indésirables liés à la prise de THC oral

On peut donc conclure que les effets indésirables liés à la prise de cannabinoïdes sont fréquents et sensiblement identiques quel que soit le cannabinoïde employé. Cependant, ils semblent modérés, transitoires et sans réelle incidence sur le traitement et donc ne représentent pas un frein à l'utilisation de cannabinoïdes à des doses convenables.

## B- Effets indésirables pharmacologiques du cannabis

### B.1- Effets pharmacologiques aigus

Ce sont les symptômes à court terme que l'on rencontre dans une utilisation occasionnelle

#### a) Effets centraux

On doit la première description de la clinique de l'usage aigu du cannabis à Moreau de Tours en 1845 et son traité « Du Haschisch et de l'aliénation mentale » dans lequel il décrivait l'ivresse cannabique comme « un sentiment de bien-être, une excitation, des erreurs d'appréciation de l'espace, des perceptions sensorielles accrues à type de modifications auditives, de synesthésies et d'expériences hallucinatoires riches » (127). En effet, on peut observer deux phases suite à la prise de cannabis.

La première est une phase d'euphorie (high) associée à :

- un sentiment de bien-être,
- une satisfaction,

- une relaxation,
- du calme,
- une loquacité,
- de la gaieté,
- une hilarité,
- une insouciance,
- une plus grande sociabilité,
- une augmentation de la confiance en soi
- une altération de la perception du temps et de l'espace
- une altération de l'image de soi
- une accentuation des perceptions sensorielles (13, 74, 114).

La description de Baudelaire dans «le Poème du Haschisch » est caractéristique : « Les yeux visent l'infini. L'oreille perçoit des sons presque insaisissables au milieu du plus vaste tumulte {...} Les sons se revêtent de couleurs et les couleurs contiennent une musique... ».

La deuxième phase est caractérisée par :

- une torpeur,
- un ralentissement physique et mental.

Le maximum de cette phase se retrouve à peu près une heure après la prise de cannabinoïdes.

On rencontre souvent en plus une diminution de la mémoire à court terme appelée aussi mémoire opérationnelle. Celle ci implique les transmissions cholinergiques hippocampiques. On a pu remarquer que la stimulation d'une très faible proportion des récepteurs CB1 dans l'hippocampe (1%) engendre une diminution de 50% de la libération d'acetylcholine due à une stimulation électrique. On conclue donc à une grande sensibilité des récepteurs CB1 dans l'hippocampe et que l'effet mnésique peut se produire avec de très faibles doses de cannabinoïdes et donc a fortiori lors d'une consommation de cannabis (33). Cette perte de mémoire est accompagnée d'une diminution de la concentration et de l'attention, une augmentation des temps de réaction, des difficultés à accomplir des tâches complexes, des troubles de coordination des mouvements.

Ces symptômes apparaissent en quelques minutes et peuvent durer plusieurs heures, les usagers s'estimant «défoncés » environ huit heures alors que les symptômes disparaissent complètement au bout de 24h. Ils sont doses dépendants et variables selon les individus. Le

THC étant très lipophile comme nous l'avons vu précédemment, il se stocke dans les tissus adipeux d'où il est relargué lentement, ce qui est responsable de la longévité de ces effets (33).

### b) Effets périphériques

Le cannabis provoque généralement

- une rougeur des yeux,
- une sécheresse buccale,
- une bronchodilatation,
- une tachycardie,
- une hypotension orthostatique,
- des nausées et vomissements.

On retrouve parfois

- une augmentation de la tension artérielle,
- une hypoglycémie,
- des céphalées
- des troubles de l'élocution (13, 74).

### c) Complications

La marge de sécurité de l'utilisation du cannabis est importante, en effet on ne recense aucun décès du à une consommation excessive de cannabis (74). Une étude a montré que pour atteindre une dose mortelle, il faudrait administrer le THC fourni par 681Kg de cannabis en 15mn. De plus il a un indice thérapeutique de 40000 c'est à dire un des plus élevé parmi les psychotropes (celui de l'alcool par exemple est de 4 à 10) (13).

Les complications rencontrées sont les suivantes :

Bad trip

Il se manifeste par des malaises anxieux, des crises d'angoisse, des idées dépressives, paranoïaques voire délirantes. Cet état régresse spontanément en quelques heures.

Attaque de panique

Sa survenue lors d'un premier usage favoriserait les récurrences lors des consommations suivantes.

### Syndrome de dépersonnalisation

Ce syndrome s'exprime par des attaques paniques avec sensations de dépersonnalisation ou de déréalisation secondaire à une prise isolée de cannabis. Il apparaît dans les 30 minutes suivant la prise puis régresse en 2 heures environ.

### Psychose cannabique aiguë

Son apparition serait concomitante de l'intoxication ou apparaîtrait dans le mois qui suit l'arrêt de l'intoxication. Il s'agit d'un trouble de début brutal et d'évolution brève (de quelques jours à quelques semaines). La symptomatologie est proche de celle des bouffées délirantes aiguës avec une agressivité plus importante liée à la desinhibition motrice, une plus grande fréquence des hallucinations notamment visuelles, une impression de déjà vu ou de dépersonnalisation. L'épisode délirant régresse à l'arrêt de l'intoxication et à la prise de neuroleptiques atypiques. L'expérience d'une psychose cannabinoïde aiguë favorise les récurrences lors de nouvelles consommations de cannabis.

### Flash back cannabique

Le stockage de THC dans les tissus adipeux pourrait entraîner des relargages dans les 3 mois suivant le dernier usage et sur le plan clinique, une angoisse majeure de dépersonnalisation (81).

## B.2- Effets pharmacologiques chroniques

Ce sont les effets à long terme, dus à une consommation répétée

### a) Sur le système nerveux central

#### Syndrome amotivationnel

L'usage prolongé de cannabis peut conduire à l'apparition d'un syndrome amotivationnel, caractérisé par une apathie, une passivité, une indifférence, une perte d'intérêt

et d'ambition, et une perte de rendement, de l'attention et de la mémoire conduisant à un déficit dans les activités professionnelles ou scolaires. De plus il est souvent associé à un appauvrissement de l'entourage social et affectif conduisant progressivement à une désinsertion sociale. Chez un adolescent, cela peut entraîner une impossibilité de se cultiver, d'imaginer, de progresser, d'entreprendre et donc avoir des conséquences à long terme (13, 33, 81, 114). Ce syndrome est réversible à l'arrêt de la consommation après parfois plusieurs mois.

La psychotoxicité du cannabis est de plus en plus évidente et se révèle sous différentes formes : anxiété, dépression, schizophrénie, perturbations cognitives...

### Cannabis et psychoses

L'idée d'un lien entre la consommation de cannabis et la psychose n'est pas nouvelle. Le cannabis imite les symptômes de la schizophrénie mais de façon lointaine. Il produit des troubles de la mémoire, des illusions de perceptions ressemblant à celles observées chez le schizophrène. Il peut même induire une dépersonnalisation, symptôme qui n'est pas rare dans la schizophrénie. Dans ses effets chroniques, le cannabis provoque un syndrome amotivationnel s'apparentant aux symptômes négatifs de la schizophrénie. Chez les consommateurs chroniques qui présentent une vulnérabilité à la psychose, le cannabis peut induire rarement des psychoses aiguës vues précédemment.

Face à ces similitudes et ces différences, il est difficile pour les scientifiques d'établir si le cannabis a un rôle de causalité dans l'apparition d'une schizophrénie ou si la fragilité mentale préexistante conduit à une consommation chronique de substances psychoactives (104).

La schizophrénie touche 1% de la population française mais cela n'est peut être que la partie visible de l'iceberg. En effet plusieurs études laissent penser qu'en réalité, cette proportion serait plutôt de 15 à 20%. Le cadre de vie et l'absence d'exposition de ces personnes à des traumatismes psychiques, physiques ou à certains toxiques les protégeant d'une éventuelle décompensation (33).

Andreasson *et al* réalisent une étude sur 45570 jeunes suédois du même âge en 1987. Il s'agit de suivre sur quelques années l'évolution de leur santé mentale en fonction de leur consommation de cannabis. Leur conclusion est sans appel : le fait d'avoir fumé de façon importante du cannabis dans la période de fin d'adolescence multiplie par 6 le risque de

développer une schizophrénie. Cette expérience est reprise en 2002 par Zammit *et al* sur cette même cohorte exceptionnelle par sa grandeur. Il prolonge l'expérience de quelques années et tombe sur les mêmes conclusions : « une société sans cannabis réduirait de 13% le nombre de schizophrènes » ce qui correspondrait à 80000 schizophrènes de moins en France par exemple (33). Il s'accorde à dire néanmoins comme beaucoup que le cannabis n'est ni une cause suffisante ni nécessaire au développement de la schizophrénie, mais un facteur parmi d'autres impliqué dans l'apparition de la maladie (13, 33, 81).

Un autre point sur lequel le monde scientifique semble d'accord est que plus la consommation de cannabis est précoce, plus le risque d'apparition d'une psychose est élevé (13, 33, 81).

Une hypothèse physiopathologique est avancée par le professeur Costentin. Au cours de la vie in utero, une infection virale maternelle par exemple provoquerait une anomalie dans la mise en place du système dopaminergique mésocortical. Il s'en suivrait une hypoactivité de cette voie. Ceci pourrait être responsable à l'adolescence d'un mal être, un repli sur soi, une lenteur et une pauvreté idéatoire, annonciateurs des effets négatifs de la schizophrénie. La stimulation des récepteurs cannabinoïdes compenserait cette hypoactivité faisant percevoir au consommateur le cannabis comme porteur de bienfaisance. Chez ces personnes, l'attrait du cannabis est donc beaucoup plus développé que chez un consommateur lambda, la prise devient donc rapidement plus fréquente. La relance de l'activité dopaminergique mésocortical entraîne en parallèle une augmentation de l'activité dopaminergique mésolimbique produisant les effets positifs de la schizophrénie c'est à dire des hallucinations, délires et agitations (104). A ce stade, le consommateur est généralement pris en charge par un traitement médicamenteux qui forcément est beaucoup moins efficace si la consommation de cannabis perdure. On remarque d'ailleurs que les temps d'hospitalisation sont plus longs chez les schizophrènes consommant du cannabis que ceux n'en prenant pas.

Une publication effectuée au Royaume Uni en juillet 2007 à la demande de Gordon Brown en vue de modifier le statut législatif du cannabis et regroupant les dernières études réalisées à ce sujet conclut qu'il est impossible d'établir un lien direct entre la consommation de cannabis et le développement d'une schizophrénie mais que le risque de développer une psychose est 41 fois plus élevé chez les fumeurs de cannabis et que ce risque est encore multiplié par deux chez les gros fumeurs (92).

#### b) Sur le système respiratoire

Le cannabis fumé en cigarette expose forcément, de par la combustion, l'appareil respiratoire à des irritations comme celles que l'on retrouve avec l'inhalation de tabac. Des études récentes ont même démontré qu'il pouvait être plus toxique que le tabac car à poids égal, le cannabis fournit 50% de goudrons de plus que le tabac. De plus, le cannabis contrairement au tabac se fume habituellement sans filtre exposant l'arbre respiratoire à 50% de toxiques en plus, de façon plus profonde (la fumée pénètre 1/3 plus loin) et plus prolongée (la durée d'inhalation est augmentée 4 fois par rapport au tabac) (128, 20). Les pathologies respiratoires les plus fréquemment rencontrées sont des pharyngites, rhinites, asthme, bronchites ou emphysèmes (13).

Une étude de Tashkin *et al* montre que les fumeurs présentent des symptômes respiratoires plus fréquemment que les non-fumeurs, c'est le cas des toux chroniques (18% vs 0%), des expectorations chroniques (20% vs 0%) des sibilances (25% vs 3,5%) et des bronchites aiguës (13% vs 2%). Dans cette étude contrairement à d'autre, il n'est pas mis en évidence d'effet additif dans la consommation associée de tabac.

La fonction pulmonaire semble diminuer suite à la consommation de cannabis. En effet on observe une réduction des valeurs de VEMS chez les fumeurs de cannabis par rapport aux non-fumeurs et aux fumeurs de tabac encore que ce distinguo avec les fumeurs de tabac ne soit pas mis en évidence dans toutes les études. Il ne semble pas y avoir de différence dans la diminution de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone entre les fumeurs de cannabis et de tabac.

En 1993, Feldman *et al* se penchent sur les barotraumatismes que pourrait causer l'apnée respiratoire dans l'inhalation de la fumée et mettent en évidence des cas de pneumothorax et de pneumo médiastin chez des consommateurs même occasionnels ainsi que la formation de bulles d'emphysèmes.

Il convient donc d'évaluer le retentissement de cette consommation au niveau endoscopique et histologique. Une étude de Roth *et al* établit une comparaison de bronchoscopies, biopsies et lavages broncho alvéolaires chez des fumeurs de cannabis et des non-fumeurs. Les fumeurs de cette expérience ne présentent aucun signe fonctionnel respiratoire gênant. Il apparaît que tous les lavages effectués chez les fumeurs présentent des signes d'inflammation, que l'index d'inflammation bronchique visuel établi par vidéoscope en fonction de l'érythème apparent et des sécrétions soit plus élevé chez les fumeurs que les non-fumeurs. Les coupes histologiques présentent au moins deux critères d'inflammation (hyperplasie vasculaire, œdème sous-muqueux, infiltrat de cellules inflammatoires, hyperplasie de cellules caliciformes) chez les fumeurs alors qu'il n'en apparaît jamais plus

d'un chez les non-fumeurs. Fligiel *et al* en 1997 mettent en évidence une altération de l'épithélium bronchique chez les fumeurs de 3-4 joints de cannabis par jour équivalente à celle présente chez les fumeurs de 22 cigarettes de tabac par jour. L'effet est plus marqué quand le cannabis et le tabac sont associés (20, 128). Une étude de l'hôpital St Paul de Vancouver évoque un risque de broncho-pneumopathie chronique obstructive BPCO 2,5 fois plus élevée chez les fumeurs de cannabis que chez les non-fumeurs et 3,5 fois s'il s'agit d'une consommation mixte tabac cannabis (5).

Ces études permettent tirer plusieurs conclusions :

- l'inhalation chronique de fumée de cannabis provoque des anomalies broncho-pulmonaires cliniques et fonctionnelles
- La consommation de 3 joints de cannabis équivaut sur l'épithélium à celle de 22 cigarettes, cela étant du comme on l'a vu précédemment à l'absence de filtre et la façon de fumer le cannabis
- Il semble exister un effet additif lors de la consommation associée de cannabis et de tabac
- L'altération de l'épithélium (d'épithélium cilié il passe à un épithélium pavimenteux avec des cellules caliciformes hyperplasiques) explique les symptômes de bronchite chronique et de BPCO
- Les changements histologiques provoqués sont associés à une augmentation du risque d'apparition de carcinome bronchique.

### c) Sur le système cardiovasculaire

Le cannabis induit une hypotension immédiate entraînant une augmentation de la fréquence et du débit sanguin cardiaque et cérébral environ 10mn après la prise. Cette tachycardie dose dépendante peut être responsable de palpitations et à terme d'une diminution de la tolérance à l'effort chez des patients coronariens (81).

On a constaté que l'inhalation de fumée de cannabis réduit de 50 % la quantité d'exercices nécessaires pour causer une attaque (Aronow *et al* , 1974). Le cannabis a également été associé à un risque relatif accru d'infarctus du myocarde non mortel la première heure après avoir fumé (Mittleman, *et al*, 2001). Cela peut être attribuable à l'augmentation de la demande d'oxygène du myocarde due à l'augmentation de la fréquence cardiaque après la consommation de cannabis (114).

L'usage chronique de cannabis entraîne une tolérance à l'effet d'accélération cardiaque.

En effet, après 8 jours d'usage de cannabis à des doses correspondant à 10mg de THC par jour, on observe une hypotension et une bradycardie (114).

Plusieurs études ont montré des cas d'artériopathies d'inflammations progressives des artères chez des consommateurs réguliers (13).

La consommation de cannabis peut être dangereuse chez des personnes souffrant déjà de pathologies cardiaques car elle augmente le travail cardiaque, les catécholamines, la carboxyhémoglobine et l'hypotension orthostatique (114).

#### d) Sur le système digestif

Le symptôme digestif le plus souvent rencontré est une sécheresse buccale due à une diminution de la sécrétion salivaire. On observe aussi des brûlures d'estomac, RGO, troubles digestifs par réduction de la motricité intestinale. Plus rarement sont évoqués des nausées, vomissements et diarrhées si la consommation est importante.

Le cannabis est également réputé pour son effet orexigène et anti émétique lui conférant un intérêt dans la prise en charge de la dénutrition chez des patients cancéreux par exemple (81).

#### e) Au niveau oculaire

L'effet du cannabis au niveau oculaire est bien connu puisqu'il est très visible, c'est le symptôme des «yeux rouges ». Il est dû à une hyperhémie conjonctivale provoquée par une vasodilatation et une irritation conjonctivale.

En cas d'ingestion, on observe une mydriase inconstante (81).

#### f) Sur le système endocrinien

La consommation régulière de cannabis semble perturber les sécrétions hormonales.

Les récepteurs cannabinoïdes sont présents dans les testicules. En effet chez les souris, une forte exposition au THC perturbe la méiose (51). L'exposition au THC provoque une modification des taux de testostérone chez le rat et le singe. Murphy *et al* montrent que la prise de THC chez le singe pouvait en 60mn faire chuter les taux de testostérone pendant environ 24H (59), cependant ces effets ne sont jamais permanents ni avec une forte dose ni

avec une administration prolongée (135).

Chez l'homme on retrouve une diminution de la libido associée à une diminution des taux de testostérone. Les spermatozoïdes sont présents en quantité moindre et se révèlent souvent anormaux dans leur forme et leur composition avec une diminution de leur mobilité et de leur durée de vie. Pour Hollister *et al*, ce phénomène est sans importance chez des sujets adultes mais peut s'avérer plus problématique chez des jeunes en période pré pubertaire (59). On peut penser que cela conduit à une diminution de la fertilité bien qu'il n'a pas été prouvé que la prise de cannabis pouvait rendre stérile. Il ne semble pas y avoir d'effet féminisant chez l'homme ou masculinisant chez la femme bien qu'on observe parfois également une gynécomastie chez des sujets masculins (59).

Chez la femme, on peut constater suite à une consommation sur le long terme, des interruptions d'ovulation et des périodes imprévisibles de stérilité (13).

#### g) Sur le système immunitaire

Les macrophages alvéolaires sont essentiels dans le système de défense immunitaire pulmonaire. Or, l'inhalation de marijuana est à l'origine de modifications de la structure, de la fonction et du nombre des macrophages alvéolaires : doublement du nombre, augmentation de la taille et des inclusions cytoplasmiques, perturbation des mécanismes régulateurs de l'équilibre intercellulaire oxydants/antioxydants, altération de l'activité fongicide (sur *Candida albicans*), altération de la fonction bactéricide sur le staphylocoque doré. Ces résultats tendent à prouver que l'inhalation de dérivés du cannabis entraîne une altération de la fonction antimicrobienne des macrophages qui constitue un facteur de risque pour la survenue d'infections des voies aériennes.

Une étude rapportée par Ferluud G. démontre que le THC possède des effets immunosuppresseurs sur les lymphocytes T. Ces lymphocytes ont un rôle dans la réponse immunitaire en provoquant la sécrétion de cytokines qui l'activent telles que l'interféron gamma INF $\gamma$  et de cytokines inhibant la réponse immunitaire à médiation cellulaire et la réponse antitumorale (IL 10). L'expérience dont il est question est effectuée sur des souris immunocompétentes pour une partie et dénuée de lymphocytes T pour l'autre auxquelles on administre du THC 0,5mg/kg vs témoin. On a administré au préalable à ces souris des cellules cancéreuses correspondant à des cancers pulmonaires chez les souris. Les résultats sont les suivants, au niveau de l'évolution de la tumeur, on remarque que les souris sous THC

développent la tumeur de façon plus importante vs témoin. Donc le THC augmente la tumorigénicité. De plus le THC agit par immunosuppression car on ne retrouve pas ce phénomène chez les souris sans LT. Le THC agit aussi sur la sécrétion des cytokines en augmentant celles qui inhibent la réponse immunitaire (IL10, TGF $\beta$ ) et en inhibant celles qui la favorisent (INF $\gamma$ ).

On conclue donc que le THC a bien une activité inhibant les réponses immunitaires et la capacité de freiner la réponse antitumorale. Cette action a lieu via le récepteur CB2 car en présence d'un antagoniste elle est inhibée.

On peut contester ici le fait que le THC soit administré par injection et non fumé mais les doses employées se rapprochent de celle que s'administre un fumeur régulier (50).

#### h) Processus de cancérisation

Le THC, constituant psychoactif du cannabis n'est a priori pas cancérogène en tant que tel comme le prouve des tests de mutagenécité in vitro et des études cutanées sur des souris (128). Par contre le cannabis fumé l'est de par la combustion qu'il produit. La fumée contient des carcinogènes communs avec le tabac : Hydrocarbures polycycliques aromatiques, nitrosamines, aldéhydes (128). De plus comme nous l'avons vu précédemment, il contient plus de goudrons que le tabac et contient certains agents cancérogènes en quantité supérieure (benzopyrane, benzanthracène) (13). La façon de fumer est aussi un facteur pouvant faire penser que l'inhalation des agents de combustion de cannabis est susceptible d'engendrer des cancers au même titre que la fumée de cigarette. Ces cancers atteignent comme pour le tabac les voies aérodigestives supérieures (langue, larynx amygdales) et l'arbre broncho-pulmonaire. On a remarqué que la consommation conjointe de cannabis et de tabac augmentait les altérations des tissus organiques et augmentait de façon plus importante le REGF (récepteur de l'Epidermal Growth Factor) laissant penser à une augmentation de la toxicité lors de cette association (128).

De plus les conclusions précédentes laissent penser que le THC possède un effet immunosuppresseur pouvant faciliter le développement des cellules cancéreuses en inhibant l'activité anti tumorale (50).

Comme pour le tabac, on peut se demander ce qu'il en est de l'exposition passive à ce toxique. Des études ont montré une altération histochimique de l'appareil respiratoire chez des sujets non-fumeurs (128). On a retrouvé également des cas de cancers (rhabdomyosarcome,

leucémie non lymphoblastique, astrocytome) chez des enfants exposés passivement à la fumée de cannabis (81).

L'ensemble de ces éléments doit être considéré avec précaution, le mode de consommation restant un facteur confondant important (intoxication tabagique associée, interrogations sur les résines pouvant contenir différents produits carcinogènes le plus souvent non identifiés).

Enfin, il est à craindre que les effets des augmentations récentes de la consommation de cannabis parmi les jeunes ne soient pas encore manifestés. Parmi les 65000 décès annuels liés au tabac, une proportion importante à pour cause des cancers ORL et broncho-pulmonaires. Il est probable que dans 10 ans cette proportion aura augmenté car il faudra prendre en compte les conséquences de la consommation actuelle de cannabis chez les jeunes (33).

#### i) Conséquences chez la femme enceinte

Les effets du chanvre sur le fœtus sont encore très controversés et les résultats publiés contradictoires dans la plupart des cas. La difficulté d'interprétation de ces études est due à l'association de chanvre avec le tabac, l'alcool ou d'autres drogues (cocaïne, benzodiazépines) et avec des styles de vie qui augmenteraient le risque prénatal (106).

De part sa lipophilie, le THC passe la barrière hématoplacentaire, cependant il semble falloir des doses importantes pour provoquer des anomalies observables. L'éventuelle toxicité fœtale se manifesterait par des effets néfastes visibles dès la 22e semaine. Chez la mère, il s'agit de fausses couches spontanées, d'augmentation des contractions, de réduction du temps de gestation, de complications durant le travail obstétrical. Chez l'enfant on observe des décès périnataux, des naissances prématurées, une diminution du poids, un retard de croissance, des malformations organiques. Ces effets sont contredits par beaucoup de scientifiques comme Grotenhermen, Fried, Joe ou Zimmer *et al* qui estiment qu'il est impossible d'imputer cela au cannabis. En effet ces symptômes ceux les même que ceux que provoque le tabac et le cannabis étant généralement fumé avec du tabac il est difficile de déterminer le rôle de chacun. Néanmoins la plupart des études menées concluent qu'il est peu probable que le cannabis induise des malformations organiques fœtales ou embryonnaires, le suivi de nouveau-né de mères consommatrices de cannabis ne montre le plus souvent pas de malformation ni d'accouchement prématuré. Un léger retard de croissance peut être mis en évidence mais ces troubles disparaissent généralement avant l'âge de 3 ans.

L'exposition prénatale pourrait par contre provoquer une altération neuro-comportementale et développementale chez les enfants d'un âge plus avancé, c'est à dire au moment de la scolarisation vers trois ans (peut être tout simplement parce qu'il est difficile de s'en rendre compte avant). Ils présentent alors de troubles mnésiques, attentionnels et des troubles dans l'apprentissage, accompagnés de problèmes d'intégration des données, d'hyperactivité et des comportements impulsifs. Il convient de préciser que ces effets sont généralement subtils (13, 54, 81).

Les scientifiques semblent être d'accord pour penser que le cannabis n'est pas dangereux pour le fœtus, ils concluent néanmoins tous leurs études en indiquant que malgré cela il convient d'inciter les femmes à ne pas consommer de cannabis pendant leur grossesse, preuve que les conclusions sur ce sujet sont encore incertaines.

Le THC passe de la même façon dans le lait maternel il est donc fortement conseillé de ne pas consommer de cannabis au cours de l'allaitement

## II- Dérives possibles

### A- Tolérance et dépendance

La dépendance est un état physique ou psychique qui résulte de la prise d'une substance psychoactive et qui se traduit chez le consommateur par un besoin constant de ce produit. Il consacre alors une grande part de son temps à sa recherche puisque selon les substances, l'arrêt peut provoquer une souffrance physique et/ou psychique (7).

Le cannabis est classé dans les substances susceptibles d'engendrer un état de dépendance même si, comme nous le verrons plus tard, cet état est beaucoup moins appuyé qu'avec d'autres drogues comme l'alcool et l'héroïne par exemple (51). Cette classification est due à plusieurs éléments.

Physiologiquement d'abord, il est prouvé que lors de la prise de THC les taux de dopamine (neurotransmetteur impliqué dans les systèmes de récompense) libérée augmentaient d'environ 30%, notamment au niveau de la coque du noyau accubens. En effet le THC augmente l'activité électrique des neurones dopaminergiques mesoaccubentiques, or cette libération est un phénomène commun à toutes les drogues psychoactives inductrices de dépendance qui procure une notion de plaisir (33). De plus, parmi les intermédiaires de la

libération de dopamine, on trouve une médiation endorphinique et une stimulation des récepteurs. Une expérience sur des rats a prouvé cela, en effet, l'administration de Naloxone, un antagoniste des récepteurs opioïdes, inhibe la réaction de plaisir associée à la prise de THC. Cette augmentation de dopamine est équivalente à celle produite par l'alcool mais largement inférieure à celle produite par l'héroïne ou la nicotine qui est supérieure à 60% (76).

Par des observations comportementales ensuite, une étude effectuée sur des rats prouve que le cannabis a un effet appétitif. Un rat à qui on administre du THC est placé dans un compartiment bien défini. Le même rat est ensuite introduit dans un compartiment complètement différent après avoir reçu le solvant seul. Après avoir réitéré ce processus plusieurs fois, le rat est positionné devant l'entrée des deux compartiments. Le rat choisit alors celui qu'il associe à l'injection de THC car il associe ce compartiment à un sentiment de plaisir (33). L'effet appétitif du cannabis peut enfin être démontré par leur auto-administration. Martellotta *et al* en 1998 et Ledent *et al* en 1999 constatent que quand on installe dans une cage un système permettant à une souris de s'auto-administrer du THC, elle le fait.

L'effet appétitif du cannabis est donc prouvé. Cet effet entraîne une consommation visant à obtenir ce plaisir, cette consommation devient fréquente pour conserver l'effet produit. L'organisme estime donc qu'il n'a plus besoin de sécréter autant d'endorphine qu'avant et diminue sa production naturelle. A ce stade, la sensation de plaisir ne peut être procurée que par la prise de substances exogènes, ce qui induit une augmentation de la tolérance à ce produit et un manque à l'arrêt de la consommation. L'organisme devenant peu à peu insensible à la substance (c'est le phénomène de tolérance), le consommateur doit augmenter ses doses pour retrouver l'effet obtenu initialement. C'est ce mécanisme dit de «renforcement positif» qui incite à répéter l'expérience agréable et entraîne la dépendance (7).

Il semblerait que la dépendance chez les consommateurs de cannabis à but récréatif n'est une prévalence que de 10%, ce sont les jeunes entre 15 et 25 ans qui sont les plus touchés (81). Cela ne concerne que les gros fumeurs qui sont passés d'une consommation occasionnelle lors de moments festifs à une consommation fréquente et seuls (51). Cette dépendance est surtout psychique.

La dépendance physique n'est pas très forte puisqu'elle profite du fait que le THC est très lipophile. La demi-vie est très longue et donc il n'est pas possible d'avoir comme avec d'autres drogues un syndrome de sevrage brusque et important. Lorsqu'il se produit, il se traduit par :

-anxiété, agitation, irritabilité

- agressivité
- malaises
- insomnie
- maux de tête
- anorexie
- gastralgie, crampes intestinales
- amaigrissement
- sueurs (33, 81,114).

Ces symptômes disparaissent en à peu près trois semaines (81). Pour appréhender ce que pourrait être un sevrage sans la stimulation durable des récepteurs CB1 centraux, une équipe de chercheurs a administré à des animaux du rimonabant, aussi nommé SR141716, un antagoniste des récepteurs CB1, après du THC. On observe alors un syndrome de sevrage chez le rat, la souris et le chien parallèlement à une augmentation du CRF (corticotropin releasing factor), ce qui est commun à toutes les drogues qui donnent une dépendance physique (33).

Par ailleurs, il existe également des prédispositions génétiques aux effets de l'usage de substances psychoactives et/ou à la survenue d'une dépendance. Tous les individus ne sont pas égaux devant la drogue. Parmi les utilisateurs de ces substances, certains sont plus vulnérables que d'autres à devenir dépendants (7).

Un usage occasionnel récréatif de cannabis ne semble donc pas être dangereux du point de vue de l'addiction qu'il peut engendrer. Les effets du sevrage sont assez discrets et beaucoup moins invalidants que ceux que l'on retrouve lors d'un sevrage alcoolique ou tabagique et à plus forte raison héroïnoïque. Il peut donc être intéressant d'évaluer la répercussion de ce problème lors d'une utilisation à but thérapeutique. De nombreux scientifiques s'accordent à dire que la dépendance est peu susceptible d'être problématique dans ce cas là. Les conclusions expérimentales sont plus hétérogènes, Perez *et al* en 2006 testent du Sativex\* chez des volontaires malades et sains dans de nombreuses pathologies et concluent sur l'absence de dépendance à la fin de l'étude (98). De même, Wade et al présentent une étude sur 137 patients atteints de sclérose en plaque pris en charge par du Sativex\*. Ils font arrêter brusquement et pendant deux semaines 25 patients et démontrent qu'ils ne ressentent pas vraiment de syndrome de sevrage, bien que 46% se plaignent de fatigue, troubles du sommeil, modification de l'humeur, cauchemars, diminution de l'appétit (41). Enfin, Berman *et al* incluent la dépendance dans les effets indésirables rencontrés au court de leur expérimentation (15).

Pour ce qui est de la tolérance dans les différentes études réalisées, il semble que les résultats soient plutôt homogènes. Le Sativex\* (composition et forme qui semblent faire parti des plus intéressantes) ne semble pas subir de tolérance de la part de l'organisme. En effet, Nurmiiko *et al* concluent dans une étude sur des douleurs neuropathiques à un maintien de l'activité antalgique après 68 semaines de traitement continu (94). Il en est de même pour Young *et al* après 92 semaines de traitement (134) ainsi que pour Perez *et al* (98) et Wade *et al* (41).

## B- Cannabis et autres drogues

Il est prouvé qu'un état toxicophile incite aux polytoxicomanies, il paraît donc intéressant d'évaluer la consommation de cannabis parallèlement à la consommation d'autres substances psychogènes et de déterminer si la prise de cannabis peut être une porte d'accès à la consommation d'autres drogues.

### B.1- Cannabis et tabac

En Europe, il est impossible de considérer l'usage du cannabis indépendamment de celui du tabac puisque le cannabis est fumé mélangé au tabac. D'après le rapport TREND (Tendances récentes et nouvelles drogues) établi en 2005 dans le but d'évaluer la consommation de drogue chez les jeunes et les répercussions de cet usage, il y avait en 2002 44% des 18-25 ans qui consommait du tabac quotidiennement. Parmi les consommateurs réguliers de cannabis, 81% ont fumé du tabac indépendamment de leur consommation de cannabis dans le mois précédant l'évaluation et 66% sont des consommateurs quotidiens (85% fument 5 à 20 cigarettes par jour). Il existe donc dans cette population une surconsommation de tabac par rapport à la population générale (11).

Les effets psycho analeptiques de la nicotine palient aux effets psycholeptiques du THC mais pas pour longtemps puisque la demi-vie du cannabis est beaucoup plus longue que celle de la nicotine. Au niveau de la santé, les observations faites sur cette association sont plutôt négatives, en effet il apparaît que le décrochage au tabac, déjà difficile lorsqu'il est consommé seul, l'est encore plus s'il s'agit d'un usage tabac + cannabis. De plus comme nous l'avons vu précédemment, le cannabis expose à un risque accru d'apparition de cancer pulmonaire. L'augmentation importante de la consommation chez les jeunes devrait donc être

suivie dans les prochaines années d'une augmentation de la déclaration de ces cancers (33).

L'association tabac plus cannabis semble donc néfaste pour la santé et malheureusement les statistiques montrent que la consommation de tabac chez les usagers de cannabis est plus importante que dans la population générale.

## B.2- Cannabis et alcool

Plusieurs expériences réalisées sur des animaux montrent qu'il existe un lien entre la consommation d'alcool et de cannabis.

Tout d'abord un essai sur des souris montre que le cannabis incite à la consommation d'alcool. On met à disposition d'une souris une source d'eau et une solution hydro alcoolique. Naturellement, la souris ne boit qu'à la source d'eau mais lorsqu'on lui administre du THC, elle boit préférentiellement de l'eau.

Une étude de Hungund *et al* établit qu'une souris modifiée génétiquement pour ne pas avoir de récepteurs CB1, a une consommation d'alcool diminuée (33).

Notons qu'il existe une tolérance croisée entre le THC et l'alcool

L'association alcool et cannabis semble négative sur les fonctions cognitives mais aussi motrices. L'expérience dite du " rota rod " en atteste. Un rongeur est posé sur une barre cylindrique horizontale, surélevée, animée d'un mouvement de rotation. Pour ne pas tomber, l'animal doit coordonner ses mouvements et ajuster sa marche. L'installation d'une alcoolémie de 0,50g/l n'affecte pas cette épreuve, l'administration d'une faible dose de THC non plus mais quand on associe les deux, l'animal chute du fait d'une incoordination motrice et d'une action psycholeptique marquée. Les conséquences de telles associations se retrouvent dans l'évaluation du risque de provoquer un accident de la route en fonction de la prise de substances psychogènes. Il apparaît qu' avant 27 ans, la fréquence de ces accidents est multipliée par 2,5 lors de la prise de cannabis seul, de 3,8 lors de la prise d'alcool seul et de 4,8 lors de la prise conjointe des deux substances (33).

	1-2 verres	3-4 verres	5-6 verres	7 verres
Buveurs quotidiens (15%)	17,1	35,3	20,5	27,2
Buveurs 5-6 jours/semaine (7%)	17,0	39,0	29,0	15,0
Buveurs 3-4 jours/semaine (26%)	20,6	43,5	20,6	15,3
Buveurs 1-2 jours/semaine	35,5	27,1	19,0	18,3

semaine (52%)				
Total (1381 personnes)	27,6	33,4	20,3	18,7

*Tableau 17 : Nombre de verres d'alcool consommés par jour selon le nombre de jours de consommation d'alcool parmi les consommateurs réguliers de cannabis*

*Données et exploitation : TREND/OFDI*

Le tableau ci-dessus est la conclusion d'une enquête réalisée pour le rapport TREND. En 2002, parmi les personnes de 18 à 25 ans, 15% consomment de l'alcool au moins trois fois par semaine et 4,1% tous les jours. Parmi les consommateurs réguliers de cannabis, 41% déclarent avoir consommé de l'alcool 3 fois par semaines et 12,9 en consommait tous les jours et moins de 15% sont abstinents. Ces résultats ajoutés à ceux présentés dans le tableau montrent que la consommation d'alcool est plus importante dans cette population que dans la population générale, et que les jours où ils consomment, cette consommation est généralement importante (11).

### B.3- Cannabis et drogues dures

Un des problèmes majeurs rencontrés avec l'usage de drogues est ce qu'on appelle la théorie de l'escalade. Il s'agit de savoir si oui ou non la prise régulière de cannabis peut conduire à la consommation de substances illicites de catégorie supérieure. L'héroïne par exemple est un dérivé de l'opium tout comme la morphine et donc agit par l'intermédiaire du système opioïde. Or, les systèmes cannabinoïdes et opioïdes sont, comme nous avons pu le voir, imbriqués. Cela se constate par plusieurs observations :

- La naloxone, un antagoniste des récepteurs morphiniques inhibe l'activité cannabinoïde et inversement, le SR 141716 un antagoniste de récepteurs CB1 inhibe l'activité de la morphine.
- L'activation des récepteurs CB1 libère de la dopamine au niveau du noyau accumbens, cette dopamine est le dénominateur commun à toutes les drogues dans la procuration du plaisir
- Chez une souris RCB1 knock out, la morphine n'engendre plus de libération de dopamine
- Chez un rat rendu dépendant à la morphine, l'administration d'un antagoniste des récepteurs CB1 produit un syndrome de sevrage.
- L'administration répétée de morphine à la souris, suscite un accroissement progressif de la stimulation locomotrice. Cette forme de " tolérance inversée " qui traduit une sensibilisation aux effets de cette drogue, ne se produit pas chez les souris privées de récepteurs CB1.

La question est donc de savoir si pharmacologiquement, le cannabis peut conduire à la prise d'héroïne. Sur ce point les données sont encore insuffisantes et les scientifiques divisés.

Une autre façon d'aborder ce problème est de regarder les habitudes de consommation des usagers réguliers de cannabis par rapport à la population générale.

	Consommateurs réguliers de cannabis 15-29 ans					15-34 ans
	Répondants	Vie	Année	Mois	semaine	vie
	N	%	%	%	%	%
Ecstasy	1622	45,3	29,1	15,5	6,8	1,9
Champignons hallucinogènes	1626	40,8	18,6	4,6	0,8	2,1
Cocaïne	1631	40,1	27,7	12,9	4,5	3,0
Amphétamines	1625	27,6	15,8	7,9	3,6	0,1
LSD	1625	25,5	10,3	4,4	1,5	1,5
Héroïne	1630	20,4	9,5	4,5	2,5	0,5
Benzodiazépines	1603	18,0	11,9	7,2	4,2	ND
Autres plantes hallucinogènes	1582	13,7	6,6	1,9	0,9	ND
Free-base/crack	1621	12,4	8,0	3,2	1,5	ND
Buprenorphine hors traitement	1628	10,9	5,2	2,6	1,8	ND

Tableau 18 : Niveau de consommation de différents produits parmi les consommateurs réguliers de cannabis, en France, en 2004 (n=1633)

Le tableau précédent est aussi tiré du rapport TREND. Il montre clairement que les usagers réguliers de cannabis consomment et consommeront dans leur vie plus de substances psychoactive que la population générale et ce de façon vraiment significative. La prise d'ecstasy par exemple est de 1,9% au cours de la vie d'une personne quelconque et de 45,3% chez un consommateur régulier de cannabis. Ce rapport est le plus élevé mais les chiffres donnés pour les autres drogues ne sont pas moins alarmants : 40,1% contre 3% pour la cocaïne, 20,4% contre 0,5% pour l'héroïne. Malgré cela, la théorie de l'escalade est toujours aussi controversée. A une époque, les libéralisateurs du cannabis voulaient prouver que si le cannabis conduisait à la prise d'héroïne c'était parce qu'elles étaient toutes deux des drogues illicites et donc vendues sur les même réseaux et que dépénaliser le cannabis permettrait de l'éloigner des lieux de ventes des drogues dites dures. En fait aucun lien scientifique, malgré les relations existant entre les systèmes cannabinoïdes et opioïdes ne permet de dire si oui ou non la prise de cannabis est pharmacologiquement un tremplin à l'utilisation de drogues plus

nocives. Finalement, bien que tous les héroïnomanes soient passés par le cannabis (150000 personnes en France), l'usage de drogues plus fortes est peut être plus du à un contexte social difficile (violence, échec scolaire ou professionnel, dépréciation de soi même, ...) qu'à une prédisposition pharmacologique induite par le cannabis (13).

Ce point est particulièrement important pour ce qui nous concerne, en effet, si la théorie de l'escalade est fautive, l'utilisation de cannabis en tant que médicament et donc son statut de drogue illicite ne devrait pas inciter à terme le patient à essayer des drogues plus dures. Dans le cas contraire, l'utilisation du cannabis médical peut être problématique car si la dépendance au cannabis est modérée, celle à l'héroïne par exemple est bien plus difficile à gérer et les effets de ces drogues sont supérieurement dévastateurs.

#### B.4- Cannabis criminalité et violences

Contrairement aux autres drogues, le cannabis ne mène pas à des violences ou une criminalité mais au contraire tend plutôt à le supprimer en mettant l'usager dans un état d'apaisement et en atténuant ses éventuelles tendances agressives (11).

### III- Législation autour du cannabis médical

Les drogues, leur commerce et leur consommation sont depuis longtemps un sujet de débat sur la scène internationale, d'un point de vue lucratif d'abord et sanitaire depuis peu. Le droit international est régi par trois conventions :

- la convention unique sur les stupéfiants de 1961
- la convention sur les substances psychotropes de 1971
- la convention contre le trafic illicite des stupéfiants et substances psychotropes de 1988

Ces conventions sont néanmoins rédigées de telle sorte que chaque pays est plus ou moins

libre de choisir de sa politique.

#### A- Europe

##### A.1- En France

##### a) législation du cannabis

L'usage du cannabis en France est régi par la loi du 31 décembre 1970 qui interdit et pénalise l'usage de toute substance classée comme stupéfiant. En cas de possession illégale de ces substances, la loi prévoit une peine d'emprisonnement maximale de 1 an et 3750 euros d'amende. Le trafic est bien sûr illégal, on entend par trafic toute production ou fabrication de stupéfiants, toute importation ou exportation, et ce même en faible quantité, même pour une consommation personnelle. Donc même si l'utilisateur n'en tire aucun bénéfice ou gagne de quoi financer sa propre consommation, il est assimilé à un trafiquant et s'expose à maximum 5 ans de prison et 75000 euros d'amende. Ces peines peuvent être doublées si la vente est faite à des mineurs ou dans des lieux spéciaux comme des écoles par exemple. Pour des trafics de grande ampleur, on peut aller jusqu'à la réclusion à perpétuité et 7 500 000 euros d'amende. La loi condamne également toute incitation à la consommation ou au trafic (le port d'un tee shirt avec une feuille de cannabis est donc légalement interdit) et prévoit pour cela un maximum de 5 ans d'emprisonnement et 75000 euros d'amende (39).

Une circulaire datant d'avril 2005 conseille néanmoins d'éviter l'incarcération au profit d'une orientation sanitaire et sociale. Elle préconise une réponse systématique mais graduée en fonction de la faute commise :

- classement plus rappel à la loi
- classement plus orientation vers des structures sanitaires ou sociales
- injonction thérapeutique = obligation de soins

Les poursuites pénales devant un tribunal correctionnel doivent rester exceptionnelles et concernent donc uniquement les récidivistes ou les usagers refusant de se soumettre aux mesures alternatives.

Le décret d'application du 26 septembre 2007 en application de la loi du 5 mars 2007 fait suite à l'observation d'une augmentation importante de la consommation de cannabis notamment chez les jeunes. Il élargit le panel des sanctions en cas d'usage ou d'incitation à l'usage par la mise en place de dispositifs de stages de sensibilisation aux dangers de l'usage de cannabis et drogues illicites. Le but est de faire prendre conscience à ces consommateurs peu ou pas dépendant des conséquences sanitaires, sociales et pénales de leurs actes. Ce stage doit être réalisé dans les trois mois qui suivent la condamnation, aux frais du condamné, le montant ne devant pas dépasser 450 euros. Le contenu de ces stages est réalisé d'après un cahier des charges d'élaboration interministérielle sous la responsabilité de la MILDT (36).

La conduite sous l'emprise de stupéfiants est condamnable d'après la loi du 3 février 2003 à 2 ans de prison et 4500 euros d'amende. La présence du produit est contrôlée par

analyse sanguine. Si le cannabis est associé à l'alcool à plus de 0,50g/l de sang, la loi prévoit 3 ans d'emprisonnement et 9000 euros d'amende. Cette sanction s'applique aussi aux personnes sous l'emprise de cannabis accompagnant un élève conducteur (39).

#### b) Politique sur le cannabis médical

La France a sûrement au niveau mondial le comportement le plus réservé pour ce qui est du cannabis médical. Le cannabis a pourtant fait partie de la pharmacopée française jusqu'en 1953 (91).

Depuis 1999, il est possible d'obtenir une ATU (autorisation temporaire d'utilisation) de Marinol\* et aussi en théorie de Cesamet\*. Le Marinol n'est autorisé comme antalgique que pour lutter contre des douleurs rebelles aux autres traitements antalgiques existants. Plusieurs ATU ont été délivrées en 2005.

Sur son site officiel, le gouvernement estime que les études sont insuffisantes et que le service médical rendu prouvé pour le moment n'est pas de taille à permettre l'usage du cannabis comme médicament (91).

### A.2- Pays Bas

#### a) Législation du cannabis

Les Pays Bas passent pour être la destination idéale du fumeur de cannabis pourtant, malgré une législation il est vrai, plus souple qu'en France par exemple, la possession et la production de cannabis est toujours une infraction pénale. La possession de petites quantités de cannabis n'est cependant pas incriminée. De même, la vente est considérée comme un délit mais il est possible de créer de structures autorisées à vendre du cannabis sous certaines conditions. Ce sont les célèbres *Coffee Shop*. Les conditions d'installations sont les suivantes :

- Ne pas vendre plus de 5g à la fois et à la même personne
- Ne pas vendre de drogues dures
- Ne pas faire de réclame pour les drogues
- Ne pas occasionner de nuisances pour le voisinage du café
- Ne pas vendre de drogue aux mineurs et ne pas accepter de mineurs dans l'établissement
- Disposer d'une autorisation municipale

Ce dernier point est important, en effet, selon la loi, la municipalité a le droit de refuser l'implantation de *Coffee shop* sur la commune. Aujourd'hui 50% des mairies ont

refusé ces coffee shop (105).

#### b) Politique sur le cannabis médical

Dans une déclaration du 7 novembre 2007, le gouvernement néerlandais a déclaré sa volonté d'encourager le développement d'un médicament à base de cannabis et de prolonger de cinq années supplémentaires le droit de vente de la drogue dans les pharmacies. Le gouvernement souhaite ainsi faciliter les travaux de recherche scientifique sur le cannabis médical et aider la société néerlandaise Echo Pharmaceuticals à progresser dans le développement d'un médicament à base de cannabis. En 2003, les Pays-Bas étaient le premier pays au monde qui autorisait les pharmacies à vendre du cannabis sur présentation d'une ordonnance correspondante établie par un médecin. « Le cannabis médical doit faire partie des médicaments enregistrés selon les règles », a déclaré le ministre de la santé M. Ab Klink dans un communiqué, et d'ajouter qu'il souhaitait réellement donner un coup de pouce au développement d'un médicament à base de cannabis. « La phase de développement, nécessitant parfois plusieurs années, permet de fournir des détails scientifiques et de mieux évaluer le rapport efficacité/sécurité du cannabis médical », d'après les explications du communiqué. Un porte-parole du ministère a précisé qu'aux Pays-Bas le cannabis médical est prescrit à plusieurs milliers de patients et près de 15000 personnes l'utilisent à des fins médicales. Il a ajouté que beaucoup de ces patients s'approvisionnent toujours dans les coffee-shops plutôt que dans les pharmacies.

### A.3- Allemagne

#### a) Législation du cannabis

En Allemagne, les mesures judiciaires sont très différentes d'un land à un autre. La possession et la culture de cannabis y est illégale mais les autorités tolèrent la possession d'une faible quantité. Cette dernière est variable dans le pays, la quantité maximale pour déclencher une procédure pénale est de :

- 6g en Bavière et Saxe
- 10g en Rhénanie du nord et Westphalie
- 15g en Hesse et à Berlin

– 30g en Schlesvig Holstein

La récidive de détention de cannabis se traduit par une absence de poursuite dans certains lands, jusqu'à 40-60% de poursuite en Bavière et 80-90% dans le Schleswig-Holstein et à Berlin. Une enquête réalisée en 2003 sur 8061 personnes montre que ces variations n'ont cependant aucune répercussion sur la consommation, dans le land réputé le plus libéral, le Schleswig Holstein, 4,4% de sondés disent avoir consommé du cannabis dans les 12 derniers mois contre respectivement 4,7% et 5,5% en Saxe et en Bavière qui sont les plus répressifs.

#### b) Politique sur le cannabis médical

Un sondage récent montre que l'opinion publique soutient à 77% les projets d'utilisation de cannabis médical et ce toutes classes sociales et politiques confondues et que 69% se sont déjà informés sur cet usage.

La commission des pétitions du Bundestag soutient une demande de remboursement du THC par les caisses d'assurance maladie pour une femme atteinte de douleurs d'origine cancéreuse.

Il existe en Allemagne un système de parrainage anonyme dans lequel des personnes s'engagent à fournir des usagers du cannabis médical. Le bilan de septembre 2006 fait état de 43 patients admis dans le programme sur recommandation médicale, de 31 donateurs anonymes dont 15 qui se sont engagés à fournir la totalité du cannabis nécessaire à au moins un patient et 22 patients sur liste d'attente. Le pouvoir fédéral n'a pas engagé de procédure pénale contre ce programme. Les responsables du parrainage déplorent l'illégalité maintenue par le gouvernement autour du cannabis médical.

Dans un courrier de juin 2007, l'Institut fédéral des médicaments et des dispositifs médicaux (BfArM, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte), une institution sous l'autorité du ministère fédéral de la Santé, a accordé une autorisation exceptionnelle d'administration de cannabis médical pour certains patients. D'après les documents médicaux fournis, il a été décidé "de plaider en faveur de l'utilisation médicale de cannabis du point de vue clinique, d'une part parce que les traitements à base de médicaments disponibles sur le marché ne se sont pas montrés suffisamment efficaces et, d'autre part, parce qu'aucun autre traitement autorisé et disponible à ce jour présente un effet au moins égal à celui du cannabis pour réduire les souffrances des patients". L'Institut propose aux patients d'utiliser un extrait de cannabis préparé spécialement par une pharmacie allemande de leur choix. A ce jour, le

prix de cet extrait n'est pas encore connu ni d'ailleurs si oui ou non les caisses d'assurance maladie prendront en charge les frais liés au traitement. L'Institut a demandé aux postulants d'abandonner l'idée d'importer du cannabis médical des Pays-Bas et d'accepter la solution qu'il propose, autrement, il n'écarterait pas la possibilité d'un refus de l'autorisation attribuée à titre exceptionnel. Cependant, la société néerlandaise Bedrocan propose un médicament avec des teneurs en THC et en CBD standardisé alors que l'Institut maintient sa proposition au risque d'administrer les principes actifs à un dosage "ignoré, voire fortement variable".

#### A.4- Italie

##### a) Législation du cannabis

L'Italie est le premier pays à avoir, en 1975, décriminalisé la détention de drogues illégales destinées à la consommation propre, après qu'on eut constaté l'échec des lois adoptées à l'époque pour contenir la propagation de la consommation de drogue à la fin des années 60 et au début des années 70. La nouvelle loi sur la drogue prévoyait également la création d'institutions destinées au traitement des toxicomanes. Parallèlement, les peines encourues par les trafiquants de drogues dures, et plus particulièrement par les grands trafiquants, furent renforcées, allant jusqu'à 18 ans d'emprisonnement. Les années 80 ont vu une augmentation importante des comportements toxicophiles ce qui conduisit le pays à renforcer sa législation cependant, la réintroduction de sanctions n'a pas eu d'influence sur la consommation de drogue dans les années 90 (87).

##### b) Politique sur le cannabis médical

La commission ministérielle des stupéfiants autorise désormais l'importation de médicaments qui contiennent du THC s'il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques pour ces patients. Pourtant la loi en vigueur considère le cannabis comme ne possédant aucune valeur thérapeutique acceptable, Madame S. Turco ministre de la santé attend la décision du conseil supérieur de la santé pour le reclassement du cannabis en classe II (stupéfiant et médicaments psychotropes présentant un intérêt thérapeutique).

Le gouvernement italien a proposé une légalisation du cannabis médical dans la prise en charge des douleurs chroniques. Pour entrer en vigueur, le projet doit être adopté par la chambre des députés et le sénat, or les points de vue sont très divisés à ce sujet.

## A.5- Espagne

### a) Législation du cannabis

L'Espagne est peut être le pays le moins répressif des pays de l'union européenne envers le cannabis. Le commerce de cannabis est interdit mais sa possession pour un usage personnel est autorisée.

### b) Politique sur le cannabis médical

Le cannabis médical peut être relativement utilisé en Espagne, en effet il existe maintenant des clubs à but non lucratif qui cultivent du cannabis pour leurs membres en le vendant à prix coûtant. Les autorités semblent plutôt d'accord avec ce système puisque sa légitimité a été confirmée devant les tribunaux qui ont innocenté 4 membres d'un club accusés de culture de cannabis. Il s'agit de 150kg sur pied soit 17,4kg séchés que 39 membres utilisaient à des fins médicales.

## A.6- Royaume uni

### a) Législation du cannabis

Au Royaume Uni, les drogues sont régies par le « misuse of drugs act » de 1971. Elles sont classées en trois catégories.

A : catégorie des drogues les plus nocives, contre lesquelles sont prévues les sanctions les plus sévères. : héroïne, morphine, méthadone, cocaïne opium, ecstasy, LSD, cannabis liquide (huile) cannabinoles et ses dérivés.

B : résine de cannabis, cannabis opiacés moins puissants comme la codéine, stimulants synthétiques (amphétamines orales), sédatifs importants (barbituriques)

C : drogues moins nocives : tranquillisants, sédatifs moins puissants, analgésiques opioïdes légers

Aujourd'hui, le cannabis est déclassé en classe C et donc sa possession n'entraîne pas de poursuites pénales mais seulement un avertissement policier.

La production, la possession, la culture et l'offre de cannabis est interdite. La possession est soumise à 2 ans maximum d'emprisonnement et une amende illimitée, le trafic à 5 ans maximum et une amende également illimitée (105).

## b) Politique sur le cannabis médical

Le cannabis a pu être prescrit de façon légale jusqu'en 1973. Aujourd'hui, le cannabis médical n'est pas vu d'un très bon œil par le gouvernement qui malgré les recommandations du « Science and technology committee of the house of lord » d'en permettre l'usage, estime que les données prouvant son innocuité et son efficacité sont insuffisantes. De plus le gouvernement britannique craint que le fait de légaliser le cannabis à usage médical fasse fléchir les efforts menés par la recherche. Comme la plupart des Etats se positionnant dans le rejet de cette thérapie, il craint aussi la dérive de l'usage médical en usage récréatif et la faible frontière existant entre les deux (105).

A la demande des médecins et patients anglais, la firme GW Pharmaceutical annonce qu'elle pourrait commercialiser le Sativex\* au Royaume Uni en tant que médicament non licencié. En effet, il est possible de prescrire et distribuer un médicament n'ayant pas de licence en réponse à une demande ou une impasse thérapeutique avec les produits disponibles. Cette prescription est alors sous l'entière responsabilité du médecin.

## A.7- Suisse

### a) Législation du cannabis

Dans sa politique en matière de drogue, la Suisse expérimente depuis un certain temps de nouvelles approches plus libérales. Elle s'apprête aujourd'hui à réviser sa loi sur les stupéfiants. Cette révision devrait entraîner comme principaux changements la dépénalisation de la consommation du cannabis ainsi qu'un assouplissement de l'obligation de poursuivre pénalement la culture, la production et le commerce de cette substance. La révision prévoit également l'ancrage dans la loi de la prescription médicale d'héroïne aux personnes gravement dépendantes, telle qu'elle est pratiquée depuis 1993. Le débat sur la libéralisation de la politique en matière de drogue est lancé au sein du Conseil fédéral, du Parlement et du public. L'Office fédéral suisse de la santé publique, qui entend y contribuer en diffusant des informations fondées, a demandé à trois experts internationaux de lui présenter des analyses critiques sur les expériences menées dans d'autres pays en matière de décriminalisation de la consommation de cannabis.

## b) Politique sur le cannabis médical



cannabis médical et le Nouveau Mexique le dernier, avec l'adoption de la loi en 2007. Le sénateur de l'Illinois Barack Obama, dernier candidat démocrate déclaré (mois d'août) a, lui aussi, promis de mettre fin aux descentes de la police fédérale s'il était élu.

Bill Richardson, gouverneur de l'état du Nouveau Mexique a vivement critiqué le gouvernement Bush à cause de ces perquisitions et de l'arrestation d'un patient en fauteuil roulant qui avait cependant obtenu une licence du ministère de la Santé de l'Etat lui autorisant de posséder et de consommer du cannabis à des fins médicales. Un groupe d'intervention spéciale, composé de fonctionnaires spécialisés dans la lutte anti-drogue, du FBI et des polices fédérales et locales a perquisitionné le domicile de Leonard French, l'un des 38 patients autorisés à participer au programme de cannabis médical, et a saisi ses plants de cannabis. Au cours des derniers mois, les agents fédéraux ont également mené quelques descentes dans les dispensaires de cannabis médical en Californie. « Je suis très préoccupé par le fait que le gouvernement Bush s'attaque à des personnes atteintes d'un cancer ou d'une paraplégie plutôt qu'aux vrais dealers », a déclaré le gouverneur Richardson lors d'une conférence de presse. En tant que candidat à l'investiture présidentielle, M. Richardson a en outre déclaré vouloir lutter en faveur du programme de cannabis médical. D'après lui il s'agirait d'une affaire de «souveraineté fédérale ». A ce sujet, courant du mois d'août, il avait déjà écrit une lettre ouverte en demandant avec insistance à G.W. Bush de corriger sa «mauvaise direction politique » et de cesser de gaspiller l'argent public «avec des manœuvres visant à intimider les états qui cherchent à construire un programme sur l'utilisation médicale de la marijuana ».

## C- Canada

### C.1- Législation du cannabis

La position répressive du Canada à l'égard des drogues est due aux lois prohibitionnistes des Etats Unis plus qu' à des études scientifiques. Cependant, les personnes incriminées ne risquent pas dans la plupart des cas de peines très sévères. Le projet de réforme législative concernant le cannabis déposé aujourd'hui à la Chambre des Communes moderniserait l'application de la loi, prévoirait de nouvelles sanctions pour la possession de petites quantités de cannabis et créerait de nouvelles sanctions plus sévères à l'endroit des grandes exploitations de marijuana (63).

### C.2- Politique sur le cannabis médical

Le ministère de la santé canadien a décidé d'autoriser l'usage du cannabis à des fins médicales bien précises, aux patients souffrant de maladies graves et invalidantes. Sont autorisés à cette utilisation les personnes résidant au Canada ayant fait une demande d'autorisation auprès du ministère de la santé. Santé Canada obtient la marihuana séchée et les graines de marihuana utilisées à des fins médicales de *Prairie Plant Systems Incorporated*, une entreprise spécialisée dans la culture, la récolte et la transformation de plantes pour la réalisation de produits pharmaceutiques et la recherche. Les patients ont l'option d'acheter de la marihuana séchée et/ou des graines afin de cultiver leur propre marihuana. Le but est de permettre une utilisation sécuritaire et une efficacité contrôlée et reproductible (63).

En décembre 2007, 2329 personnes détenaient une *Autorisation de possession* de marihuana séchée en vertu du *Règlement sur l'accès à la marihuana à des fins médicales* (RAMM).

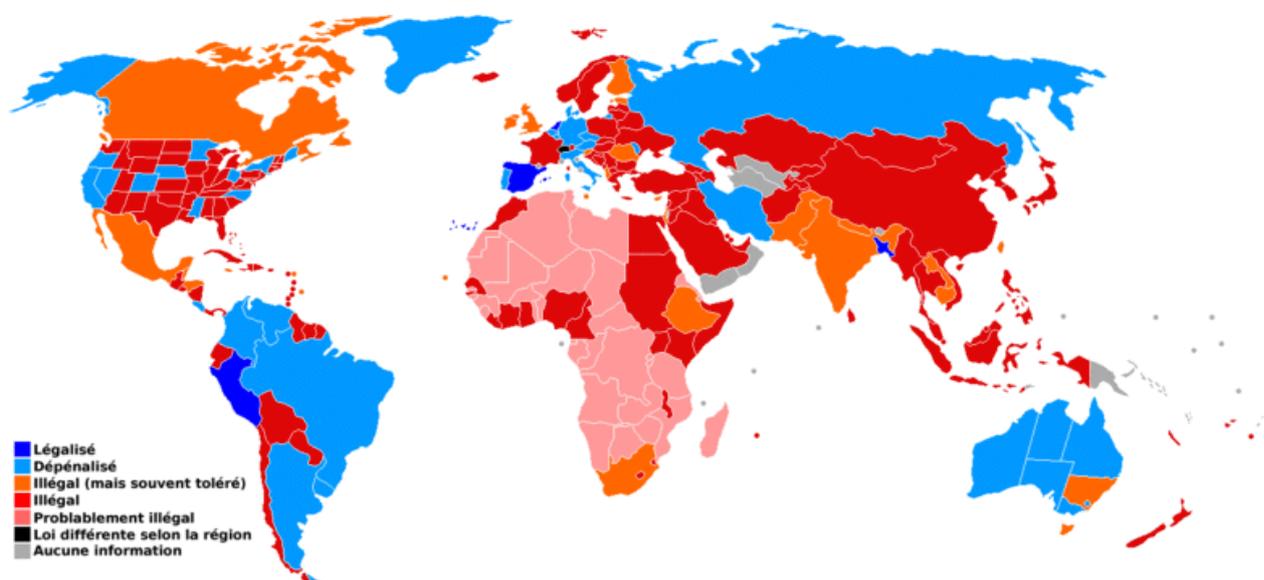


Figure 23 : Législation sur le cannabis dans le monde

## CONCLUSION

Comme nous venons de le voir, les molécules psychoactives du cannabis comme le THC et ses dérivés sont certainement les éléments actifs dans le soulagement des douleurs. L'activité est cependant variable en fonction des molécules employées, des doses et du mode d'administration. Il semble que l'antalgie soit plus conséquente sur les douleurs chroniques d'origine nerveuses. La lipophilie des cannabinoïdes est responsable d'une action plus prononcée lorsqu'ils sont administrés par une voie qui shunte le transit digestif et le passage hépatique, comme la voie pulmonaire ou sublinguale. La première voie se traduit par une consommation du cannabis fumé. Ce procédé bien que permettant le passage rapide des composés actifs dans le sang comporte des risques pour la santé qui ne sont pas négligeables de par la carbonisation. La deuxième voie envisagée est simple d'utilisation, présente moins de risques pulmonaires mais nécessite des composés préparés industriellement. Ce point est important puisque dans l'utilisation du cannabis comme antalgique, le premier problème rencontré dans la confrontation des études est l'impossibilité de reproductibilité due à la variabilité des plants, des préparations, de la façon de fumer, ... Le Sativex\* étant concluant dans l'amélioration des douleurs chroniques, il pourrait être intéressant de poursuivre les recherches dans ce sens.

Il semble aussi que les cannabinoïdes puissent avoir un intérêt comme adjuvant d'une prise en charge par les morphiniques en potentialisant l'antalgie des opioïdes.

Le risque sanitaire présenté comme trop présent pour permettre la légalisation du cannabis dans le cadre d'un usage récréatif est réellement diminué si l'on peut permettre une prise différente de la forme fumée. Pour ce qui est des autres effets indésirables rencontrés, il semble qu'ils ne soient pas plus gênants que ceux décrits lors de prises répétées d'antalgiques morphiniques. En effet ces derniers sont responsables de cas de dépendance et de tolérance ainsi que de problèmes digestifs et psychotropes fréquemment observés.

Enfin, les douleurs qui semblent les plus concernées par cette utilisation ne sont pas forcément soulagées par des morphiniques mais plutôt par des antiépileptiques ou antidépresseurs qui sont eux aussi loin d'être dépourvus d'effets indésirables. Les recherches sont donc à encourager dans ce sens en parallèle à une réévaluation des positions légales des différents états sur ce sujet. Il semble en effet plus prudent de pouvoir proposer l'utilisation du

cannabis comme thérapeutique de façon légale et contrôlée que de laisser les usagers se fournir sur des marchés parallèles s'exposant ainsi à des produits sans norme et un statut d'illégalité.

# TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Action de cannabinoïdes sur les douleurs nociceptives chez l'animal .....	62
Tableau 2 : Actions des cannabinoïdes sur les douleurs neuropathiques chez l'animal.....	64
Tableau 3 : Etudes sur l'activité antalgique de la plante entière fumée.....	67
Tableau 4 : Etudes sur l'activité antalgique du THC seul per os.....	70
Tableau 5 : Etudes sur l'activité antalgique du THC seul en spray buccal.....	71
Tableau 6 : Etudes sur l'activité antalgique du cannabidiol .....	72
Tableau 7 : Etudes sur l'activité antalgique de la nabilone .....	74
Tableau 8 : Etudes de l'activité antalgique d'autres cannabinoïdes .....	75
Tableau 9 : Etudes sur l'activité antalgique du Sativex* .....	77
Tableau 10 : Etudes menées sur l'action conjointes des cannabinoïdes et des opioïdes chez l'animal .....	82
Tableau 11 : Etudes menées sur l'action conjointes des cannabinoïdes et des opioïdes chez l'homme .....	85
Tableau 12 : Etudes menées sur l'action conjointe des cannabinoïdes et des AINS .....	88
Tableau 13 : Récapitulatif des différents effets indésirables rencontrés .....	94
Tableau 14: Effets indésirables liés à la prise de SATIVEX* .....	95
Tableau 15: Effets indésirables liés à la prise de Nabilone.....	95
Tableau 16 :Effets indésirables liés à la prise de THC oral .....	96
Tableau 17 : Nombre de verres d'alcool consommés par jour selon le nombre de jours de consommation d'alcool parmi les consommateurs réguliers de cannabis .....	113
Tableau 18 : Niveau de consommation de différents produits parmi les consommateurs réguliers de cannabis, en France, en 2004 (n=1633).....	114

# TABLE DES FIGURES

<i>Figure 1 : Plants de cannabis</i> .....	14
<i>Figure 2 : Herbe de cannabis</i> .....	16
<i>Figure 3 : Résine de cannabis</i> .....	16
<i>Figure 4 : Huile de cannabis</i> .....	17
<i>Figure 5 : Structure moléculaires des principaux cannabinoïdes</i> .....	19
<i>Figure 6 : Groupements du support de l'activité</i> .....	20
<i>Figure 7 : Evolution comparative de la concentration plasmatique en THC et des effets ressentis</i> .....	23
<i>Figure 8 : Synthèse du métabolisme du THC dans l'organisme</i> .....	25
<i>Figure 9 : Génèse neurochimique de la douleur périphérique (soupe inflammatoire)</i> .....	32
<i>Figure 10 : Théorie de la porte</i> .....	34
<i>Figure 11 : Contrôles inhibiteurs descendants déclenchés par des stimulations cérébrales</i> ..	37
<i>Figure 12 : Contrôles inhibiteurs descendant déclenchés par une stimulation nociceptive</i> ..	38
<i>Figure 13 : Structure de l'Anandamide</i> .....	44
<i>Figure 14 : Synthèse de l'Anandamide</i> .....	45
<i>Figure 15 : Métabolisation de l'Anadamide</i> .....	46
<i>Figure 16 : Structure du 2-AG</i> .....	46
<i>Figure 17 : Synthèse du 2-AG</i> .....	48
<i>Figure 18 : Mécanisme de la transduction de signal par les récepteurs cannabinoïdes</i> .....	49
<i>Figure 19 : Manipulation pharmacologique de l'action directe des cannabinoïdes</i> .....	50
<i>Figure 20 : Sites d'action des cannabinoïdes pour induire une antinociception au niveau central</i> .....	52
<i>Figure 21 : Comparaison de la consommation de cannabis thérapeutique</i> .....	67
<i>Figure 22 : Législation sur le cannabis en Europe</i> .....	115
<i>Figure 23 : Législation sur le cannabis dans le monde</i> .....	115
<i>Figure 24 : Législation sur le cannabis dans le monde</i> .....	115

# **BIBLIOGRAPHIE**

- 1- **ABRAMS DI., JAY CA., SHADE SB *et al***- Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial – *Neurology*,2007;68(7):515-21
- 2- **AL ZAABI F.** - An initial real life experience with prescribing sativex in the treatment of neuropathic pain at the wasser pain management center - *The Journal of Pain*,2006;7(4):S47
- 3- **ALLAIN H., SCHUCK S., POLARD E. *et al***- Les récepteurs au cannabis - Laboratoire de Pharmacologie Expérimentale et Clinique 2, av du Pr. Léon Bernard 35043 Rennes cedex (1999)
- 4 – **ALSASUA DEL VALLE ANGELA** - Implication of Cannabinoids in Neurological Diseases *Cellular and Molecular Neurobiology*,2006;Vol. 26: Nos. 4–6
- 5- **AMERICAN THORACIC SOCIETY** - Marijuana Worsens COPD Symptoms In Current Cigarette Smokers - <http://www.thoracic.org>
- 6 – **ANONYME** - Le cannabis : le traitement antalgique et anti-inflammatoire d’avenir? - *Revue du Rhumatisme*,2004 ;71:9–10
- 7- **ANONYME** – La dépendance : une souffrance profonde - <http://www.inserm.fr/fr/questionsdesante/dossiers/dependances.pdf>
- 8- **ANONYME** - Pharmacocinétique et méthodes de dosage du  $\Delta$ -9-THC - <http://ist.inserm.fr/basisrapports/cannabis/cannabis-ch7.pdf>
- 9- **ATES M., SEIDEL K., KOTALLA CE. *et al*** - Intrathecally applied flurbiprofen produces an endocannabinoid-dependent antinociception in the rat formalin test. - *European Journal of Neuroscience*,2003;17(3):597-604.
- 10- **ATTAL N., BRASSEUR L., GUIRIMAND D. *et al*** - Are oral cannabinoids safe and effective in refractory neuropathic pain? - *European Journal of Pain*, 2004;8(2):173-7
- 11- **BELLO P.-Y., TOUFIK A. *et al*** - rapport TREND: a propos du cannabis en France en 2004 Novembre 2005 – <http://www.oftd.fr>
- 12- **BEN AMAR Mohamed** Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential - *Journal of Ethnopharmacology*,2006;105:1–25
- 13- **BEN AMAR Mohamed** - Pharmacologie du cannabis et synthèse des analyses des principaux comités d'experts - *Drogues, santé et société* Vol 2, N° 2 – <http://www.erudit.org>
- 14- **BERLACH D., WARE M., SHIRE Y. *et al*** - Experience with the synthetic cannabinoid nabilone in chronic noncancer pain – *Pain medicine*,2006;7(1):25-26

- 15- BERMAN J., SYMONDS C., BIRCH R.** - Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial – *Pain*,2004;112:299–306
- 16- BIOSEB** In vivo research instruments - <http://www.bioseb.com/bioseb/francais/default/index.php>
- 17- BOUSQUET-MANIGUET I.** - De la plante cultivée à la substance psychoactive dans le cerveau - <http://www.cite-sciences.fr>
- 18- BRANT I., CAHN R.** - Cannabis and endocannabinoid modulators: Therapeutic promises and challenges - *Clinical Neuroscience Research*,2005;5:185–199
- 19- BRIDGES D., AHMAD K., RICE A. et al** - The synthetic cannabinoid WIN55,212-2 attenuates hyperalgesia and allodynia in a rat model of neuropathic pain - *British Journal of Pharmacology*,2001;133:586-594
- 20- BROSSARD C.,LEUENBERG P.** - Effets du cannabis sur le système respiratoire - *Medecine et hygiène*,2004;62(2502):2104-2109
- 21- BUGGY Donal J., TOOGOOD Lynn, MARIC Shelagh et al** - Lack of analgesic efficacy of oral d-9-tetrahydrocannabinol in postoperative pain – *Pain*,2003;106:169–172
- 22- Bureau de Contrôle du Cannabis Médical** - Directives pour la culture du cannabis à usage médical, 2002 - <http://www.cannabis-med.org>
- 23- BURSTEIN SH., KARST M., SCHNEIDER U. et al** - Ajulemic acid: A novel cannabinoid produces analgesia without a "high" - *Life Science*,2004;75(12):1513-22
- 24- CAMPBELL FA., TRAMER MR, CAROLL D. et al** - Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review – *British Medical Journal*,2001;323(7303):13-6
- 25- CAMPTON D.R., MARTIN B.R.** - The effects of the enzyme inhibitor phenylmethylsulfonylfluoride on the pharmacological effect of anandamide in the mouse model of cannabinomimetic activity – *pharmacology*,1997;283:1138-1143
- 26- Cannabis** – <http://www.phytomania.com>
- 27- CARDENAS D. JENSEN S.** - Treatments for chronic pain in persons with spinal cord injury: A survey study – *Journal of Spinal Cord Medicine*,2006;29(2):109-17
- 28- Chanvre (huile et graines)** - <http://www.passeportsante.net/>
- 29- CICHEWICZ D.** - Synergistic interactions between cannabinoid and opioid analgesics - *Life Sciences*,2004;74:1317–1324
- 30- CICHEWICZ D., WELCH S., SMITH F. et al** - Enhancement of transdermal fentanyl and buprenorphine antinociception by

transdermal  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol - *European Journal of Pharmacology*,2005;525:74–82

**31- COFER: campus numérique de l'université de Lille** - Bases neurophysiologiques et évaluation d'une douleur aiguë et chronique - [http://cofer.univ-lille2.fr/2eme\\_cycle/items/item\\_65.htm](http://cofer.univ-lille2.fr/2eme_cycle/items/item_65.htm)

**32- COSTA B., TROVATO AE., COMELLI F.** - The non-psychoactive cannabis constituent cannabidiol is an orally effective therapeutic agent in rat chronic inflammatory and neuropathic pain – *European journal of pharmacology*,2007;556(1-3):75-83

**33- COSTENTIN J.** - Nouveau regard sur le cannabis Unité de Neuropsychopharmacologie Faculté de Médecine & Pharmacie de ROUEN - <http://www.univ-rouen.fr>

**34- COX ML., HALLER VL., WELCH SP. et al** - Synergy between delta9-tetrahydrocannabinol and morphine in the arthritic rat - *European Journal of Pharmacology*,2007;567(1-2):125-30.

**35- CRAVATT B.F., DEMAREST K., PATRICELLI M.P. et al** - Supersensitivity to anandamide and enhanced endogenous cannabinoid signaling in mice lacking fatty acid amide hydrolase – *Proceedings of the National Academy of Sciences*,2001;98(16):9371–9376

**36- Décret no 2007-1388 du 26 septembre 2007** - <http://www.drogues.gouv.fr/article5484.html>

**37- DESCHAMPS F.** - Le cannabis: de la plante aux médicaments – Thèse de Docteur en Pharmacie, Marseille 2004

**38- DOUGALIS A., LEES G.** - The endocannabinoid signalling system: Implications for anaesthesia and the pain clinic - *Current Anaesthesia & Critical Care*,2005;16:71–80

**39- DROGUES ET DEPENDANCES** - [http://www.drogues-dependance.fr/ce\\_que\\_prevoit\\_la\\_loi.html](http://www.drogues-dependance.fr/ce_que_prevoit_la_loi.html)

**40- DYSON A., PEACOCK M., CHEN A. et al** - Antihyperalgesic properties of the cannabinoid CT-3 in chronic neuropathic and inflammatory pain states in the rat - *Pain*,2005;116:129–137

**41 EDWARDS D.A., KIM J, BRADLEY E. et al** - Multiple Mechanisms of Endocannabinoid Response Initiation in Hippocampus – *Journal of Neurophysiology*,2006;95:67–75,

**42- FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG** - Bases neurophysiologiques des douleurs, composantes des douleurs - [http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours\\_en\\_ligne/e\\_cours/anesthesie/ModMuller1.pdf](http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/anesthesie/ModMuller1.pdf)

**43- FINN DP., BECKETT SR., ROE CH. et al** - Effects of coadministration of cannabinoids and morphine on nociceptive behaviour, brain monoamines and HPA axis activity in a rat model of persistent pain - *European Journal of Neuroscience*,2004;19(3):678-86

**44- FOWLER CJ., JANSON RM., WAHLSTRÖM G. et al** - Inhibition of anandamide hydrolysis by the enantiomers of ibuprofen, ketorolac, and flurbiprofen. - *Archives of Biochemistry and Biophysics*,1999;362(2):191-6

**45- FOWLER C., HOLT S., NILSSON O. et al** - The endocannabinoid signaling system: Pharmacological and therapeutic aspects Pharmacology - *Biochemistry and Behavior*,2005;81:248 – 262

**46- FOX A., KENSINGLAND MG., HUGHES J. et al** - The role of central and peripheral Cannabinoid1 receptors in the antihyperalgesic activity of cannabinoids in a model of neuropathic pain – *Pain*,2001;92(1-2):91-100.

**47- FRANK B., SERPELL MG., HUGHES J. et al** - Comparaison of analgesic effects and patients - tolerability of nabilone and dihydrocodeine for chronic neuropathic pain: randomised, crossover, double blind study - *British Medicine Journal*,2008;336:199-201

**48- FRIDE E., FEIGIN C., PONDE D. et al** - (+)-Cannabidiol analogues which bind cannabinoid receptors but exert peripheral activity only - *European Journal of Pharmacology*,2004;506:179– 188

**49- FRIDE E., PONDE D., BREUER A. et al** - Peripheral, but not central effects of cannabidiol derivatives: Mediation by CB1 and unidentified receptors - *Neuropharmacology*,2005;48:1117-1129

**50- FURELAUD Gilles** – Le cannabis et le système immunitaire  
<http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/cannabis/thc2.htm>

**51- FURELAUD Gilles, NOBLE Florence** - Le cannabis: quelques points scientifiques  
<http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/cannabis/thc.htm#dependance>

**52- GAUTIER Théophile** - Le club des Haschischins - Œuvres (Romans et Contes) - Éd. Alphonse Lemerre, Paris, 1897

**53- GOFELD M., ROBINSON S., FACLIER G. et al** - Administration of nabilone for postoperative pain control in the marijuana-addicted: Case study - *Acute Pain*,2006;8:29-32

**54- GROTENHERMEN F.-** Les cannabinoïdes et le système des endocannabinoïdes - *Cannabinoids*,2006;1(1):10-15

**55- GUINDON Josée, DE LEAN André, BEAULIEU Pierre et al** - Local interactions between anandamide, an endocannabinoid, and ibuprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, in acute and inflammatory pain - *Pain*,2006 ;121:85–93

**56- GÜHRING H., HAMZA M., SERGEJEVA M. et al** - A role for endocannabinoids in indomethacin-induced spinal antinociception.- *European Journal of Pharmacology*,2002;454(2-3):153-63

**57- GUINDON Josée, LOVERME Jesse, DE LEAN André et al** - Synergistic antinociceptive effects of anandamide, an endocannabinoid, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in peripheral tissue: A role for endogenous fatty-acid ethanolamides - *European Journal of Pharmacology*,2006;550:68–77

**58- GW PHARMACEUTICAL - SATIVEX\*- [www.gwpharm.com](http://www.gwpharm.com)**

**59- HALL W, SOLOWIDJ N, LEMON J. et al** - The Health and Psychological Consequences of Cannabis Use. *National Drug Strategy Monograph Series* No. 25. Canberra: Australian Government Publishing Service, 1994.

**60- HALLER V., CICHEWICZ D., WELCH S. et al** - Non-cannabinoid CB1, non-cannabinoid CB2 antinociceptive effects of several novel compounds in the PPQ stretch test in mice - *European Journal of Pharmacology*,2006;546:60–68

**61- HAMA A., SAGEN J.** - Antinociceptive effect of cannabinoid agonist WIN 55,212-2 in rats with a spinal cord injury - *Experimental Neurology*,2007;204(1):454-7

**62- HEALTH CANADA** - fiche technique Sativex\* - <http://www.hc-sc.gc.ca>

**63- HEALTH CANADA** - <http://www.hc-sc.gc.ca>

**64- HEJAZI N., ZHOU C., OZ M. et al** - 9-Tetrahydrocannabinol and Endogenous Cannabinoid Anandamide Directly Potentiate the Function of Glycine Receptors - *Molecular Pharmacology*,2006;69:991–997

**65- HERON J.F.** - Faculté de médecine de Caen <http://www.oncoprof.net>

**66 - HOLDCROFT A., MAZE M., F.R.C.P. et al** - A multicenter dose-escalation study of the analgesic and adverse effects of an oral cannabis extract (cannador) for postoperative pain management – *Anesthesiology*,2006;104:1040-1046

**67- HOLT S., PAYLOR B., ALAJAKKU K. et al** - Inhibition of fatty acid amide hydrolase, a key endocannabinoid metabolizing enzyme, by analogues of ibuprofen and indomethacin. - *European Journal of Pharmacology*,2007;565(1-3):26-36

**68- IACM 2005:** La nabilone réduit les douleurs chez des patients souffrant de spasticité (source: WISSEL J., HAYDN T., MULLER J.: Low dose treatment with the synthetic cannabinoid Nabilone significantly reduces spasticity-related pain: A double-blind placebo-controlled cross-over trial. – *Journal of Neurology*,2006 - <http://www.cannabis-med.org/french/home.htm>

**69- IACM 2005:** Royaume-Uni: selon deux études cliniques, un extrait de cannabis est efficace dans le traitement des douleurs neuropathiques - <http://www.cannabis-med.org/french/home.htm>

**70 - IACM 2005:** Le cannabis est efficace pour traiter les douleurs neurologiques dans l'infection du VIH - <http://www.cannabis-med.org/french/home.htm>

**71- IACM 2005:** La nabilone réduit les douleurs et autres symptômes chez des patients

atteints d'un cancer (source: MAIDA V. The synthetic cannabinoid nabilone improves pain and symptom management in cancer patients. Abstract vom San Antonio Breast Cancer Symposium, 2006.) - <http://www.cannabis-med.org/french/home.htm>

**72- IACM 2005:** Sativex adverse event profile and comparaison with Marinol and « medical grade cannabis » in clinical studies (source: RUSSO E.- - GW Pharmaceuticals)- <http://www.cannabis-med.org/french/home.htm>

**73- IACM 2005:** Science: une étude pilote montre que le THC réduit les douleurs chroniques du « syndrome fibromyalgique » (Source : SCHLEY M., LEGLER A., SKOPP G.- Delta-9-THC based monotherapy in fibromyalgia patients on experimentally induced pain, axon reflex flare, and pain relief. *Curr Med Res Opin* 2006;22(7):1269-1276 )- <http://www.cannabis-med.org/french/home.htm>

**74- IACM 2005:** Effets secondaires possibles d'un traitement au cannabis et au THC (effets indésirables) – <http://www.cannabis-med.org/french/home.htm>

**75- IBRAHIM Mohab M., RUDE Megan L., STAGG Nicola J. et al** - CB2 cannabinoid receptor mediation of antinociception - *Pain*,2006;122:36–42

**76- INSERM** - Expertise collective « Cannabis » M.A.J. 05.05.2004 - [http://ist.inserm.fr/basisrapports/cannabis/cannabis\\_maj2004.pdf](http://ist.inserm.fr/basisrapports/cannabis/cannabis_maj2004.pdf)

**77- ISKEDJIAN M., BEREZA B., GORDON A. et al** - Meta-analysis of cannabis based treatments for neuropathic and multiple sclerosis-related pain - *Current Medical Research and Opinion*,2007;23(1):17-24.

**78- JAIN AK, RYAN JR., MACMAHON FG. et al** - Evaluation of intramuscular levonantradol and placebo in acute postoperative pain – *Journal of Clinical Pharmacology*,1981;21(8-9):320S-326S

**79- JARDINAUD Fanny,ROQUES Bernard, NOBLE Florence et al** - Tolerance to the reinforcing effects of morphine in delta9-tetrahydrocannabinol treated mice - *Behavioural Brain Research*,2006;173:255–261

**80- KAHAN M., SRIVASTAVA A.** - Is there a role for marijuana in medical practice? - *Canadian family physician*,2007;53(1):22-5

**81- KARILA L., REYNAUD M.** - Le cannabis Fiche technique CESAPHARM, éducation et prévention pour la santé - [www.ordre.pharmacien.fr](http://www.ordre.pharmacien.fr)

**82- KINZBRUNNER BM.** - Review: cannabinoids and codeine have similar effects on pain relief, but cannabinoids commonly cause adverse psychotropic effects. - *ACP Journal Club*,2002;136(1):18.

**83- LAMBERT Didier M.** - Les vertues thérapeutiques du cannabis à travers les millénaires - *Journal de Pharmacie de Belgique*,2002 ;57:HS 2

**84- LIM G., WANG S.** - Central glucocorticoid receptors modulate the expression of spinal cannabinoid receptors induced by chronic morphine exposure - *Brain Research*,2005;1059:20

**85- LYNCH Mary E., CLARK Alexander J.** - Cannabis Reduces Opioid Dose in the Treatment of Chronic Non-Cancer - *Pain Letters* ,2003;25(6)

**86- LYNCH Mary E., YOUNG Judee, CLARK Alexander J. et al** - A case series of patients using medicinal marijuana for management of chronic pain under the Canadian Marijuana Medical Access Regulations - *Journal of Pain and Symptom Management*,2006;32(5)

**87- MAAG V.** - Dépénalisation de la consommation du cannabis : expériences en Europe occidentale, aux États-Unis et en Australie - *Drogues, santé et société*,2004;2(2) - <http://www.erudit.org/revue/dss/2004/v2/n2/008544ar.html>

**88- MARIOTT K., HUFFMAN J., WILEY J. et al** - Synthesis and pharmacology of 11-nor-1-methoxy-9-hydroxyhexahydrocannabinols and 11-nor-1-deoxy-9-hydroxyhexahydrocannabinols: New selective ligands for the cannabinoid CB2 receptor - *Bioorganic & Medicinal Chemistry*,2006;14:2386–2397

**89- MITTRIATTANAKUL S., RAMAKUL N., GUERRERO A. et al** - Site-specific increase in peripheral cannabinoid receptor and their endogenous ligands in a model of neuropathic pain - *Pain*,2006;126:102–114

**90- MENG D., JOHANSEN J.P.** - Antinociception and modulation of rostral ventromedial medulla neuronal activity by local microinfusion of a cannabinoid receptor agonist - *Neuroscience*,2004;124:685–693

**91- MILTD:Mission Interministerielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie** - <http://www.drogues.gouv.fr>

**92- MOORE TH, ZAMMIT S.** - Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review - *Lancet*,2007;370(9584):319-28.

**93- NEAF Myrtha, CURATOLO Michele** - The analgesic effect of oral delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), morphine, and a THC-morphine combination in healthy subjects under experimental pain conditions – *Pain*,2003;105:79–88

**94- NURMIKKO T.J., SERPELL M.G., HOGGART B. et al** - Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial – *Pain*,2007;133(1-3):210-20

**95- OZ Murat** - Receptor-independent actions of cannabinoids on cell membranes: Focus on endocannabinoids - *Pharmacology & Therapeutics*,2006;111:114–14

**96- PAN Jean-Philippe** - Thèse de doctorat en médecine – Le médecin généraliste face à la consommation de cannabis 2007,Douarnenez

**97- PAYEN J-F.** - Bases physiologiques et évaluation de la douleur – Faculté de Médecine de Grenoble - <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/1/15>

**98- PEREZ J.** - Combined cannabinoid therapy via an oromucosal spray - *Drugs of today*, 2006;42(8):495-503

**99- PERRAS C.** - Sativex for the management of multiple sclerosis symptoms – *Issues in Emerging Health Technology*,2005;72:1-4

**100- PERTWEE R.G.** - Cannabinoid receptors and pain - *Progress in Neurobiology*,2001;63:569–611

**101- PERTWEE R.G.** -Pharmacological and therapeutic targets for  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol – *Euphytica*,2004;140:73–82  
C

**102- PERTWEE R.G., GIGSON TM, STEVENSON LA et al** - O-1057, a potent water-soluble cannabinoid receptor agonist with antinociceptive properties - *British Journal Pharmacology*,2000;129(8):1577-84

**103-PINGSER M., SCHIMETTA W., VOLC D. et al** - Benefits of an add-on treatment with the synthetic cannabinomimetic nabilone on patient with chronic pain- a randomized control trial - *European Journal of Pain*,2006;10

**104- POTVIN S., STIP E., ROY J.Y. et al** - Les modèles pharmacologiques de la schizophrénie: perspectives historiques - *synapse*,2003 n°195

**105- RAPPORT DU COMITÉ SPÉCIAL DU SÉNAT SUR LES DROGUES ILLICITES VOLUME III : PARTIE IV ET CONCLUSIONS. LE CANNABIS : POSITIONS POUR UN RÉGIME DE POLITIQUE PUBLIQUE POUR LE CANADA** - [www.parl.gc.ca/37/1/parlbus/commbus/senate/Com-f/ille-f/rep-f/repfinalvol3-f.htm](http://www.parl.gc.ca/37/1/parlbus/commbus/senate/Com-f/ille-f/rep-f/repfinalvol3-f.htm)

**106- RAPPORT ROQUES**, demandé par B. Kouchner, Juin 1998 – <http://www.drogues.gouv.fr/IMG/pdf/ofdt99.pdf>

**107- RICHARDSON J. D., AANONSEN L., HARGREAVES K. et al** - Antihyperalgesic effects of spinal cannabinoids – *European journal of pharmacology*,1998;345(2):145-53

**108- RLEB07** - Eléments de botanique : Le cannabis - <http://rleb07.free.fr/botanic/cannabis.html>

**109- ROBERTS J.D., GENNINGS C., SHIH M. et al** - Synergistic affective analgesic interaction between delta-9-tetrahydrocannabinol and morphine - *European Journal of Pharmacology*,2006;530:54–58

**110- ROUMEZIN H.** intérêts thérapeutiques de Cannabis sativa L.- Th.D.Pharm, Lyon,2005

**111- RUDICH Z., STINSON J., JEAUVONS M. et al** - Treatment of chronic intractable neuropathic pain with dronabinol: case report of two adolescents - *Pain Res Management*,2003;8(4):221-4

**112- RUSSO E.** - Du chanvre pour les traitement de la migraine: l'ordonnance passée et

future? Une revue historique et scientifique – *Pain*,1998; 76(1):3-8,

**113- RUSSO E., GUY G.W.** - A tale of two cannabinoids:The therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol - *Medical Hypotheses*,2006;66:234–246

**114- SANTE CANADA** - Information destinée aux professionnels de la santé - [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/marihuana/how-comment/medpract/infoprof/overdose-rev-surdose\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/marihuana/how-comment/medpract/infoprof/overdose-rev-surdose_f.html)

**115- SCHLEY M., LEGLER A., SKOPP G. et al** - Delta-9-THC based monotherapy in fibromyalgia patients on experimentally induced pain, axon reflex flare, and pain relief. - *Current Medical Research and Opinion*,2006;22(7):1269-76

**116- SERRIE A., POULAIN P.** - Physiopathologie de la douleur- [www.devsante.org](http://www.devsante.org)

**117- SMITH PA., SELLEY DE., SIM-SELLEY LJ. et al** - Low dose combination of morphine and delta9-tetrahydrocannabinol circumvents antinociceptive tolerance and apparent desensitization of receptors - *European Journal of Pharmacology*,200;571(2-3):129-37

**118- SOCIETE CANNADIENNE DE LA SCLEROSE EN PLAQUE** – Communication médicale du 25 juin 2005 - <http://www.mssociety.ca/fr>

**119- SOLARO C.** - Epidemiology and treatment of pain in multiple sclerosis subjects - *Neurology Sciences*,2006;27:S291–S293

**120- STAROWICZ K., NIGAM S., DI MARZO V. et al** - Biochemistry and pharmacology of endovanilloids- *Pharmacology & Therapeutics*,2007;114(1):13-33

**121- SUGIURA T., KISHIMOTO S., OKA S. et al** - Biochemistry, pharmacology and physiology of 2-arachidonoylglycerol, an endogenous cannabinoid receptor ligand - *Progress in Lipid Research*,2006;45:405–446

**122- SVENDSEN KB., JENSEN TS., BACH FW. et al** - Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial - *British Medical Journal*,2004;329(7460):253

**123- THAM SM,; ANGUS JA., TADOR EM et al** - Synergistic and additive interactions of the cannabinoid agonist CP55,940 with  $\mu$  opioid receptor and  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists in acute pain models in mice – *British Journal of Pharmacology*,2005;144(6):875-884

**124 175- ULUGÖL A., OZYIGIT F., YESILYURT O. et al** - The additive antinociceptive interaction between WIN 55,212-2, a cannabinoid agonist, and ketorolac – *Anesthesia and Analgesia*,2006;102(2):443-7

**125- UNIVERSITE DE ROUEN** – Bases neurophysiologiques et évaluation d'une douleur aiguë et d'une douleur chronique. Thérapeutiques antalgiques médicamenteuses et non médicamenteuses - [www.univ-rouen.fr/servlet/com.univ.util](http://www.univ-rouen.fr/servlet/com.univ.util)

**126- UNIVERSITE DE STRASBOURG** – Bases neurophysiologiques des douleurs,

composantes des douleurs – 2003; Faculté de Médecine – U.L.P. – Strasbourg

**127- VARVEL S.A., BRIDGEN D.T., TAO Q. *et al*** - Delta-9-Tetrahydrocannabinol Accounts for the Antinociceptive, Hypothermic, and Cataleptic Effects of Marijuana in Mice - *J Pharmacol Exp Ther.*,2005;314(1):329-37

**128 - VIGNOT S., BESSEB., DE LA MOTTE ROUGE T. – cannabis et cancer – Bulletin du cancer,2006;93(2):163-70**

**129- WALLACE M., SCHUTEIS G., BENTLEY H. *et al*** - Effect of smoked cannabis on capsaicin induced pain in healthy volunteers University of California San Diego - *Anesthesiology*,2007;107(5):785-96

**130- WARE MA.** - Is there a role for marijuana in medical practice? Yes. - *Canadian Family Physician*,2007;53(1):22-5

**131- WARE M.A., DOYLE C.R., WOODS R. *et al*** - Cannabis use for chronic non-cancer pain: results of a prospective survey - *Pain*,2003;102(1-2):211-6

**132- WILLIAMS J., EDWARDS S.** - Time course of the enhancement and restoration of the analgesic efficacy of codeine and morphine by  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol - *European Journal of Pharmacology*,2006;539:57–63

**133- WOOLRIDGE E., BARTON S.** - Cannabis Use in HIV for Pain and Other Medical Symptoms - *Journal of Pain and Symptom Management*,2005;29(4)

**134- YOUNG C.A ., ROG D.J., SARNTIS N. *et al*** - A randomised control study of sativex, a cannabis based medicine in central neuropathic pain due to multiple sclerosis - *European Journal of Pain*,2006;10

**135- Zimmer L, Morgan JP.** - Marijuana Myths Marijuana Facts. A review of the scientific evidence. 1997; *New York/San Francisco: The Lindesmith Center*

**Nom – Prénoms : CLERC Delphine Danièle Alexandra**  
**Titre de la Thèse : Propriétés antalgiques et intérêt thérapeutique du cannabis et des cannabinoïdes**

---

**Résumé de la thèse :**

Le cannabis est utilisé depuis l'antiquité dans de nombreuses pathologies, nous nous penchons ici sur ses éventuelles propriétés antalgiques.

Les recherches scientifiques ont permis d'isoler les principes actifs de la plante et à partir de là de créer des molécules de synthèse utilisées dans les expérimentations. Il ressort de la littérature que le cannabis et ses dérivés actifs peut avoir un intérêt comme antalgique dans le cadre de douleurs chroniques en particulier celle d'origine neuropathique. Il apparait également que la prise concomitante de cannabinoïdes et de morphiniques potentialiserait l'action morphinique. Cette propriété est très intéressante puisqu'elle permettrait de diminuer les doses de morphiniques pour une même activité et ainsi limiterait les réactions indésirables fréquemment rencontrées. Une meilleure compréhension dans les années à venir de ce dont est responsable le système cannabinoïde devrait permettre de mettre au point des molécules actives limitant au maximum les éventuels effets indésirables.

Vu les positions des différents états, l'utilisation clandestine ou non du cannabis médical et la dangerosité liée à l'approvisionnement sur des marchés parallèles, il ne serait pas étonnant que les lois sur la prohibition du cannabis soient modifiées dans les années à venir afin de pouvoir contrôler cette consommation.

---

**MOTS CLES : CANNABIS, CANNABINOIDES, Δ-9-THC, SATIVEX, DOULEUR**

---

**JURY : Mr Alain PINEAU, Professeur de toxicologie, faculté de pharmacie de Nantes**  
**Mr Jean François BIARD, professeur de pharmacognosie, faculté de pharmacie**  
**Nantes**  
**Mlle Sophie QUINIO, Pharmacien**

---

**Adresse de l'auteur : CLERC Delphine**  
**9 avenue Emile BEAUSSIRE 85400 LUCON**