

ANNEE 2021

N°2021-007

THESE  
pour le  
DIPLÔME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
par  
Anne CHARPENTIER

Présentée et soutenue publiquement le 19 avril 2021

Utilisation des cannabinoïdes dans le traitement  
symptomatique des patients atteints de sclérose en plaques :  
revue de la littérature

**Présidente du jury** : Mme BOBIN-DUBIGEON Christine, MCU de pharmacologie

**Directrice de thèse** : Mme WIERTLEWSKI Sandrine, Neurologue au CHU de  
Nantes.

**Membre du jury** : Mme BOTHOREL Martine, Pharmacienne titulaire à Sainte Luce  
sur Loire

# Remerciements

La soutenance de thèse marque la fin de plusieurs années d'études. Ce cursus est long et difficile mais il en vaut la peine. Les apprentissages y sont fascinants. Des années de travail, de belles rencontres, pendant lesquelles beaucoup de personnes interviennent.

Je tiens à remercier madame Wiertlewski d'avoir accepté de diriger et de corriger ma thèse, de m'avoir soutenue et rassurée dans les moments de doutes.

Ainsi que madame Bobin-Dubigeon, merci de présider ma thèse, merci pour ses enseignements en stage comme en cours.

A la fin de mon parcours d'étudiante, j'ai croisé l'équipe de la pharmacie Bothorel, grâce à laquelle j'ai reçu une excellente formation. Une rigueur et une qualité de travail au service des patients m'ont été inculquées. Je souhaite remercier particulièrement Martine Bothorel qui m'a formée et fait confiance en m'engageant auprès de son équipe.

J'ai la chance d'avoir des amis qui ont pu m'aider à décompresser tant de fois, beaucoup de moments heureux passés avec eux.

Ma famille me soutient et m'accompagne depuis toujours dans mes projets. Merci pour tout ce qu'ils font au quotidien. Enfin je souhaite remercier, Axel qui m'a suivi et épaulé tout le long de mes études.

# Table des matières

<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>6</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>9</b>
<b>PARTIE 1 : LA SCLEROSE EN PLAQUES.....</b>	<b>10</b>
1 – GENERALITES .....	10
1.1 – <i>Définition</i> .....	10
1.2 – <i>Epidémiologie</i> .....	10
2 – PHYSIOPATHOLOGIE .....	11
2.1 – <i>Les causes</i> .....	11
2.2 – <i>Les régions anatomiques touchées</i> .....	12
2.3 – <i>La réaction auto-immune</i> .....	12
3 – LES DIFFERENTES FORMES D’EVOLUTION DE LA MALADIE .....	13
3.1 – <i>La forme rémittente-récurrente</i> .....	14
3.2 – <i>La forme secondairement progressive</i> .....	14
3.3 – <i>La forme primaire progressive</i> .....	14
4 – CLINIQUE .....	15
4.1 – <i>Les symptômes ophtalmologiques</i> .....	15
4.2 – <i>Les symptômes moteurs</i> .....	15
4.3 – <i>Les symptômes sensitifs</i> .....	16
4.4 – <i>Les autres symptômes</i> .....	16
5 – LES DOULEURS .....	16
5.1- <i>Les douleurs nociceptives</i> .....	17
5.2 - <i>Les douleurs neuropathiques</i> .....	17
5.3 - <i>Les douleurs provoquées par un acte médical ou par un traitement</i> .....	17
5.4 - <i>Les douleurs associées aux autres symptômes</i> .....	18
6 - LES TRAITEMENTS .....	18
6.1 - <i>Les traitements des poussées</i> .....	18
6.2 - <i>Les traitements de fond</i> .....	18
6.3 - <i>Les traitements symptomatiques</i> .....	19
<b>PARTIE 2 : LES CANNABINOÏDES .....</b>	<b>22</b>
1 – DEFINITION .....	22
2 - LE SYSTEME ENDOCANNABINOÏDE .....	22
2.1 - <i>Les cannabinoïdes endogènes ou endocannabinoïdes</i> .....	22

2.2 - Les récepteurs .....	24
2.3 - Le mécanisme d'action.....	27
2.4 - Le rôle du système endocannabinoïde.....	30
<b>3 - LES CANNABINOÏDES EXOGENES.....</b>	<b>31</b>
3.1 - Origine .....	31
3.2 - Les différents phytocannabinoïdes.....	31
3.3 - Propriétés.....	32
3.4 - Pharmacocinétique du THC et du CBD.....	33
3.5 - La pharmacodynamie du THC et du CBD.....	35
<b>4 – UTILISATION EN THERAPEUTIQUE DES EXOCANNABINOÏDES .....</b>	<b>39</b>
4.1 - Les pays les utilisant .....	39
4.2 - Les pathologies concernées.....	40
4.3 - Le Sativex .....	40
4.4 - Les autres spécialités à base de cannabinoïdes .....	42
4.5 - Les limites à l'utilisation thérapeutique .....	43
<b>PARTIE 3 : EVALUATION DE LA PERTINENCE DE L'UTILISATION DES CANNABINOÏDES DANS LA SEP .....</b>	<b>45</b>
1 – LES PROBLEMES EXISTANTS DE LA SEP .....	45
1.1 – L'impact socio-économique .....	45
1.2 – Les traitements de la SEP.....	45
2 – SEP ET SYSTEME ENDOCANNABINOÏDE .....	48
2.1 – Un système endocannabinoïde impacté chez des patients atteints de SEP .....	48
2.2 – Les actions pouvant être menées sur le système endocannabinoïde .....	49
3 – LES MECANISMES D'ACTION MIS EN CAUSE.....	49
3.1 – Rôle du récepteur CB2 dans la sclérose en plaques .....	49
3.2 – Physiologie de la douleur.....	50
3.3 – Le mécanisme d'action des cannabinoïdes dans la douleur .....	51
4 – LES SYMPTOMES DE LA SEP SUR LESQUELS LES CANNABINOÏDES PEUVENT AGIR ....	51
4.1 – Les douleurs.....	51
4.2 – La spasticité .....	52
4.3 – Les autres symptômes.....	52
5 – LES EFFETS INDESIRABLES RAPPORTES PAR LES PATIENTS .....	53
<b>PARTIE 4 : EXPERIMENTATION DE L'USAGE DU CANNABIS THERAPEUTIQUE EN FRANCE.....</b>	<b>55</b>

1 - INTRODUCTION.....	55
2 – POURQUOI CETTE EXPERIMENTATION ?.....	55
3 – LES OBJECTIFS.....	56
3.1 – <i>L’objectif principal</i> .....	56
3.2 – <i>L’objectif secondaire</i> .....	56
4 – L’AUTORISATION DE MISE EN PLACE DE L’ETUDE .....	56
5 – LA MAQUETTE DE L’ETUDE.....	57
5.1 – <i>La mise en place</i> .....	57
5.2 – <i>L’inclusion des patients</i> .....	58
5.3 – <i>Le suivi des patients</i> .....	58
5.4 – <i>L’analyse des données</i> .....	59
6 – EN PRATIQUE .....	59
6.1 – <i>Les pathologies concernées</i> .....	59
6.2 – <i>Les formes et dosages utilisées</i> .....	59
6.3 – <i>Le conditionnement</i> .....	61
6.4 – <i>Les précautions d’emploi</i> .....	61
7 – LA REGLEMENTATION.....	61
7.1 – <i>Les lieux</i> .....	61
7.2 – <i>La prescription</i> .....	61
7.3 – <i>La dispensation</i> .....	62
7.4 – <i>L’approvisionnement</i> .....	62
7.5 – <i>La production</i> .....	63
8 – COMMENTAIRES .....	64
8.1 – <i>Les atouts</i> .....	64
8.2 – <i>L’interprétation des résultats et les biais probables</i> .....	65
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>68</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>69</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>78</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>79</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>80</b>

# Liste des abréviations

- 2-AG : 2-arachidonylglycérol
- 2-AGE : éther 2-arachidonylglycérol, noladin d'éther
- 5-HT1A : récepteur à la sérotonine 1A
- 7-COOH-CBD : 7-carboxycannabidiol
- 7-OH-CBD : 7-hydroxycannabidiol
- 8- $\beta$  OH THC : 8-hydroxy-9-tétrahydrocannabinol
- 11 OH THC : 11-dihydroxy-9-tétrahydrocannabinol
- $\Delta$ -8-THC :  $\delta$ -8-tétrahydrocannabinol
- $\Delta$ -9-THCV :  $\delta$ -9-tétrahydrocannabivarin
- $\Delta$ -9-THCA : acide  $\delta$ -9-tétrahydrocannabidiolique
- ABC : ATP binding cassette
- AM404 : N-arachidonoylaminophénol
- AMM : autorisation de mise sur le marché
- AMPC : adénosine monophosphate cyclique
- AMT : anandamide membrane transporteur
- ATUn : autorisation temporaire d'utilisation
- CB1 : récepteur aux cannabinoïdes n°1
- CB2 : récepteur aux cannabinoïdes n°2
- CBC : cannabichromène
- CBCA : acide cannabichroménique
- CBD : cannabidiol
- CBDA : acide cannabidiolique
- CBDV : cannabidivarine
- CBE : cannabielsoin
- CBGA : acide cannabigérolique

CBL : cannabicyclol  
CBND : cannabiodiol  
CBG : cannabigérol  
CBLT : cannabitriol  
CBN : cannabinol  
CGRP : calcitonin gene-related peptide  
COX-2 : cyclooxygénase 2  
CPES : comité économique des produits de santé  
CSST : comité scientifique spécialisé temporaire  
CYP 450 : cytochrome P 450  
EAE : encéphalite auto-immune expérimentale  
EPP : effet de premier passage  
FAAH : fatty acid amide hydrolase  
FLAIR : fluid attenuated inversion recovery  
FSH : hormone folliculostimulante  
GABA : acide  $\gamma$  aminobutyrique  
GPR55 : récepteur à protéine G  
HAS : haute autorité de santé  
IRM : imagerie à résonance magnétique  
JNK : c-jun-N-terminal kinase  
K<sup>+</sup> : potassium  
LCR : liquide céphalorachidien  
LH : hormone lutéinisante  
LOX : lipooxygénase  
MAGL : monoacylglycérol lipase  
MAPK : mitogen-actovated protein kinase  
Na<sup>+</sup> : sodium

NADA : N-arachidonyldopamine

NMDA : N-méthyl D-Aspartate

PLC : phospholipase C

PPAR $\alpha$  : récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes  $\alpha$

PPAR $\gamma$  : récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes  $\gamma$

SEP : sclérose en plaques

SNC : système nerveux central

THC :  $\delta$ -9 tétrahydrocannabinol

THC COOH : 11-nor-9-carboxy-9-THC-COOH

TNF $\alpha$  : facteur de nécrose tumorale  $\alpha$

TRPV1 : transient receptor potential vanilloïde 1

TSH : thyroid stimulating hormon

# Introduction

La plante *Cannabis Sativa* est connue et utilisée depuis de longues années. Elle a été utilisée à des fins médicales pendant longtemps. Un usage récréatif a mis fin à son utilisation légale. On retrouve dans cette plante des molécules appelées cannabinoïdes. Bien qu'il y en ait plus de cent, les deux principales sont le delta 9 tétrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol (CBD) (1, 2).

Aujourd'hui, aux Etats Unis on compte trente-trois états qui légalisent l'usage du cannabis à des fins médicales. Il n'y a pas que les Etats Unis qui légalisent son usage thérapeutique (3). Certains pays européens utilisent les cannabinoïdes (4). En France, il existe deux spécialités à bases de cannabinoïdes présentes sur le marché. Une de ces spécialités est utilisée sous certaines conditions dans des indications précises, l'autre n'est pour l'instant pas utilisée (5).

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie dégénérative dans laquelle des traitements existent pour retarder sa progression et pour soulager les symptômes. Cependant actuellement aucun médicament ne permet de guérir de cette pathologie. L'enjeu actuel est donc de maîtriser au maximum les symptômes et de retarder le plus possible l'apparition du handicap. Un autre objectif est l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de SEP, d'autant plus que cette maladie touche des personnes jeunes et actives pour la société.

Les cannabinoïdes sont une piste de traitement symptomatique pour les patients atteints de SEP, notamment dans les troubles spastiques et les douleurs.

Dans cette thèse, nous nous intéressons à la manière dont les cannabinoïdes peuvent améliorer la qualité de vie des patients atteints de sclérose en plaques.

# Partie 1 : La sclérose en plaques

## 1 – Généralités

### 1.1 – Définition

La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire chronique du système nerveux central. Il y a une destruction progressive de la gaine de myéline, par le système immunitaire du patient. C'est une maladie auto-immune.

La gaine de myéline entoure les axones des neurones. Elle est produite par les oligodendrocytes et permet une transmission rapide de l'influx nerveux, également elle protège les neurones. Si la myéline autour des axones est altérée, l'information cérébrale circule moins bien. In fine, il y a des symptômes cliniques qui peuvent engendrer à terme un handicap pour le patient.

Elle peut affecter n'importe quelle partie du système nerveux central. Elle tient son nom des lésions en plaques visibles à l'examen anatomopathologique (Figure n°1).

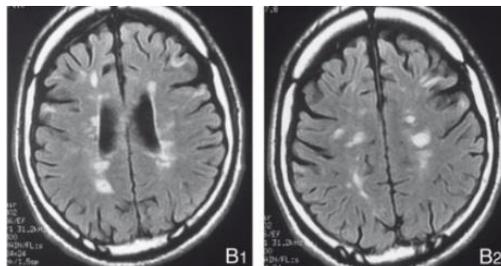


Figure n°1: IRM cérébrale en séquence FLAIR d'un patient atteint de sclérose en plaque, les plaques apparaissent en hypersignal, d'après (6).

### 1.2 – Epidémiologie

Aujourd'hui, on compte environ 100 000 personnes atteintes de la maladie en France. Les régions les plus touchées sont celles du Nord Est (7, 8). Dans le monde, ce sont les pays industrialisés les plus concernés. On remarque que les territoires où il y a le plus de personnes atteintes sont ceux où l'exposition solaire est moindre. On compte trois femmes pour un homme atteint de la maladie. Dans le monde la prévalence de la sclérose en plaque est de 2,5 millions de personnes (9).

## 2 – Physiopathologie

### 2.1 – Les causes

Bien que la cause de cette pathologie ne soit pas encore déterminée plusieurs pistes sont étudiées. Les hypothèses actuelles supposent qu'il existe des facteurs génétiques et environnementaux intriqués, responsables de la survenue de la maladie chez un individu donné.

Un des facteurs de risque environnemental est le tabagisme (10). Beaucoup d'études rapportent qu'une infection antérieure par l'Epstein Barr virus est un facteur de risque de développer une sclérose en plaques (11, 10). Cependant on peut noter que 95% de la population mondiale adulte est infectée par ce virus (7). Également, une carence en vitamine D pourrait être une des causes de la maladie (12). La répartition géographique de la maladie en témoigne (Figure n°2). Effectivement la plus grande source de vitamine D est celle qui est synthétisée dans l'épiderme sous l'action du rayonnement UV.

Prévalence de la SEP en France :



Figure n°2 : Répartition géographique française des cas de sclérose en plaques au 22 avril 2020, d'après (8).

## 2.2 – Les régions anatomiques touchées

Comme dit dans le chapitre précédent, la sclérose en plaques provoque une destruction de la gaine de myéline. Cette dégradation touche essentiellement la substance blanche du système nerveux central, les régions périventriculaires des hémisphères cérébraux, les nerfs optiques, la moelle épinière et le cervelet. Ce sont les zones les plus myélinisées. La substance blanche contient les prolongements des neurones appelés axones (13, 14, 15). Les axones transmettent les informations cérébrales à l'ensemble du corps humain via la moelle épinière puis les nerfs. Grâce à la gaine de myéline, l'influx nerveux est plus rapide.

Il peut y avoir plusieurs lésions à différents endroits du système nerveux central. Lorsque ces dernières sont localisées dans une partie fonctionnelle il est probable qu'il y ait des répercussions cliniques (Tableau 1).

Tableau 1: Rôles principaux des régions du système nerveux central les plus touchées

<b>Le nerf optique</b>	<b>Le cervelet</b>	<b>Les hémisphères cérébraux</b>	<b>La moelle épinière</b>
Transmission des informations relatives à la vision	Motricité, coordination et qualité du mouvement, cognition (mémoire, langage, prise de décisions, apprentissage...) (16)	Motricité, sensibilité, cognition, transport de l'influx nerveux du cortex vers la moelle épinière	Transport de l'influx nerveux : voie motrice et voie sensitive

## 2.3 – La réaction auto-immune

La démyélinisation visible dans la sclérose en plaque, est due à une attaque de la myéline par le système immunitaire du patient. Les lymphocytes migrent du sang vers le cerveau à travers la barrière hématoencéphalique (Figure n°3). Les antigènes de surface de la myéline et des oligodendrocytes sont reconnus à tort par les cellules immunitaires. On retrouve au niveau des lésions : des cytokines, des macrophages,

des lymphocytes, des anticorps, et des éléments du complément. Ces éléments sont responsables d'une inflammation chronique qui dégrade la myéline et les oligodendrocytes. Cette inflammation chronique est caractérisée par le recrutement de nouvelles cellules immunitaires (10, 17). Suite à cette attaque il n'y a qu'une issue : la formation d'une plaque. C'est une reconstruction anormale de la myéline qui se fait en plaque. A terme on a une perte de neurones. D'année en année, l'accumulation de dommages du système nerveux central provoque un handicap physique et neuropsychologique pour le patient (9, 18, 19).

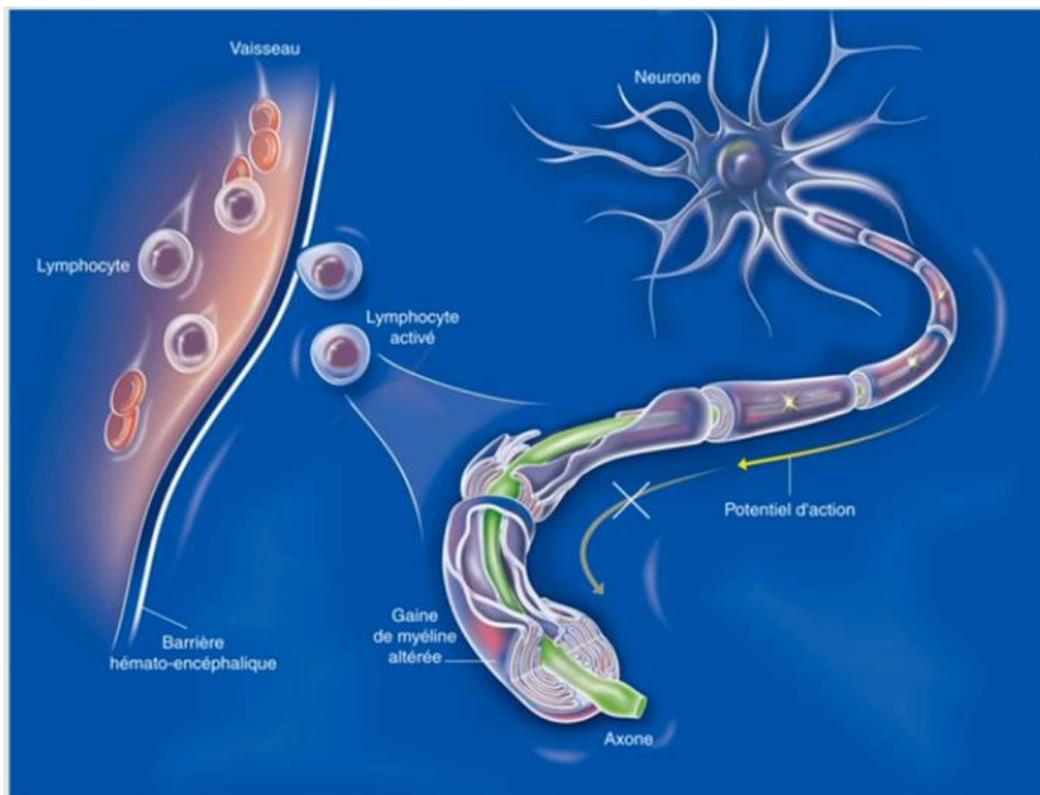


Figure n°3 : Passage des lymphocytes à travers la barrière hématoencéphalique, d'après (19).

### 3 – Les différentes formes d'évolution de la maladie

Pour la majorité des patients souffrant de SEP il existe deux phases : la poussée et la rémission. "Une poussée est l'apparition de nouveaux symptômes ou l'aggravation de symptômes déjà existants, pendant plus de 24 heures et en dehors d'une période de fièvre. Deux poussées distinctes doivent être séparées d'au moins un mois" (20). La poussée de la sclérose en plaques est due à l'inflammation du

système nerveux central. Trois formes, d'évolution de la sclérose en plaque ont été décrites (Figure n°4).

### 3.1 – La forme rémittente-récurrente

C'est la plus fréquente (85% des patients) ; elle évolue par poussées successives qui peuvent ne pas laisser de séquelles. Par la suite, il pourra y avoir des séquelles entre deux épisodes. Il n'y a pas de progression du handicap entre les poussées.

### 3.2 – La forme secondairement progressive

Elle débute comme la forme décrite précédemment puis devient progressive. Après quelques années (5 à 20 ans), un handicap s'installe et peut s'aggraver, tandis que des poussées peuvent toujours survenir (10).

### 3.3 – La forme primaire progressive

C'est la forme la plus rare, elle concerne 15% des patients. Les symptômes neurologiques apparaissent et s'aggravent tout au long de la vie du patient. Il n'y a pas de poussées. Cette forme est due à la neurodégénérescence qui est la destruction des neurones (13, 14, 15).

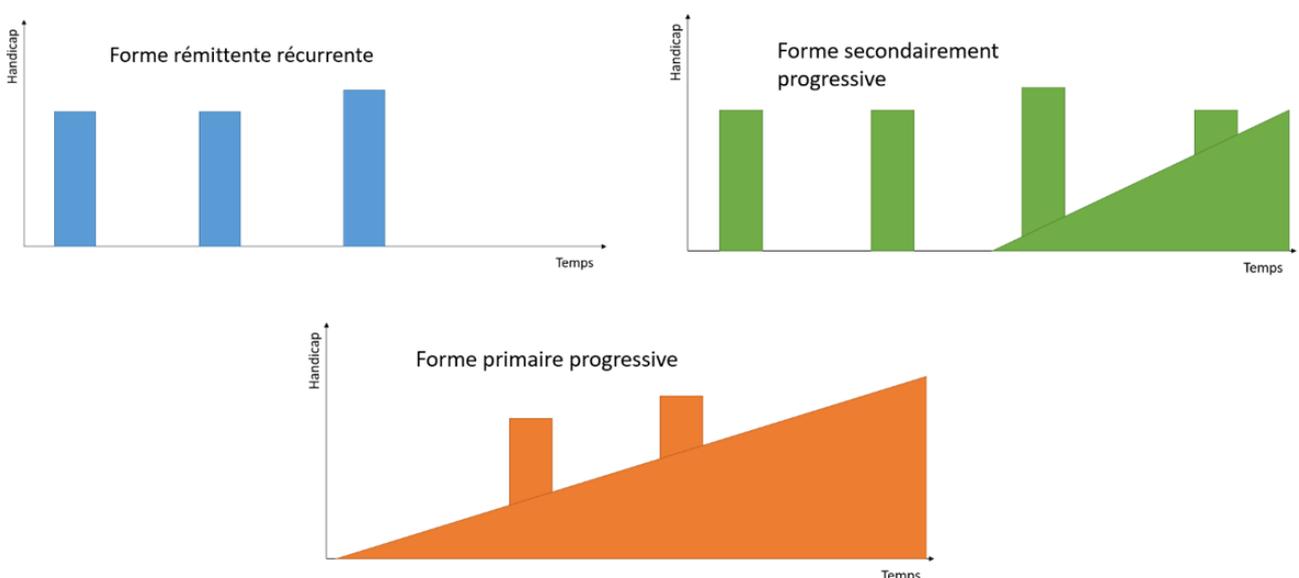


Figure n°4 : Mode évolutif de la SEP en fonction du temps, d'après (13, 14).

## 4 – Clinique

Les premiers symptômes débutent principalement chez les jeunes adultes de 20 à 40 ans. C'est la première cause de handicap non traumatique pour cette tranche d'âge. La sclérose en plaques se déclare à travers des symptômes très différents d'un patient à un autre.

### 4.1 – Les symptômes ophtalmologiques

Dans 20% des cas de sclérose en plaques, la névrite optique rétrobulbaire est le premier symptôme à apparaître. Elle se manifeste par une diminution de l'acuité visuelle qui amène les patients à consulter, il y a également une douleur périorbitaire aggravée par la mobilisation du globe oculaire. Il peut y avoir parfois un scotome (tâche dans le champ visuel) ou encore une dyschromatopsie (rouge/vert). La diplopie ou vision double fait aussi partie des symptômes ophtalmologiques. Pour les patients n'ayant pas de lésions des voies visuelles dès le début de la maladie, celles-ci se révéleront au cours de la maladie pour 90% des malades (13, 14, 15, 21).

### 4.2 – Les symptômes moteurs

On observe chez les patients souffrant de SEP plusieurs types de troubles moteurs. Premièrement, les troubles de la marche : la marche est considérée comme la fonction la plus touchée par les patients atteints de SEP (22). Les troubles de la marche sont provoqués par la fatigue, la faiblesse musculaire et la spasticité. En clinique, cela se manifeste par une diminution de la vitesse de la marche, une diminution d'endurance à la marche, une diminution de stabilité pendant la marche ou en station debout (9). La spasticité touche 80% des personnes atteintes de troubles de la marche. Elle se traduit par des raideurs des membres inférieurs et supérieurs. En pratique il y a des difficultés de préhension, de flexion des articulations, des troubles de l'équilibre... Tous les mouvements du quotidien peuvent ainsi être impactés (23).

Ensuite, les troubles de l'équilibre et de la coordination dus à l'atteinte du cervelet.

Enfin une monoparésie, une paraparésie, une hémiparésie. Une parésie est une diminution, plus ou moins importante, de la force musculaire.

### 4.3 - Les symptômes sensitifs

Les symptômes sensitifs sont variés, ils peuvent se déclarer sur l'ensemble du corps. Les patients ont des sensations de chaleur ou de fraîcheur, de brûlures, d'oppression, de décharges électriques. Le contact des vêtements peut être douloureux. Ils présentent aussi des paresthésies c'est à dire des engourdissements, des fourmillements, des picotements. Cela entraîne les mêmes types de gênes que la spasticité comme les troubles de l'équilibre, de la marche, les difficultés de préhension... On a également une perte de la sensation de douleur pouvant être dangereuse pour l'intégrité du corps du patient (24, 25).

### 4.4 – Les autres symptômes

Les patients peuvent présenter d'autres types de symptômes comme les troubles cognitifs : trouble de la mémoire récente, difficultés de concentration, dépression. Également, des troubles sphinctériens dont des impériosités mictionnelles, des difficultés à uriner, une pollakiurie, des cystites répétées enfin des incontinences. Aussi des troubles digestifs comme la constipation, des troubles sexuels, des difficultés à articuler, une gêne à la déglutition. La fatigue est un symptôme dont on ne connaît pas bien l'origine, elle impacte de façon importante sur la qualité de vie des patients et ne dépend pas de leur activité (24).

Tous les symptômes, évoqués dans les chapitres précédents, participent au handicap des patients.

## 5 – Les douleurs

Les symptômes vus au-dessus peuvent être associés à des douleurs. Ces dernières sont fréquentes dans la sclérose en plaques bien que la prévalence dans la SEP varie d'une étude à l'autre (29 % à 86 %) (26, 27). On distingue plusieurs types de douleurs : nociceptives, neuropathiques, provoquées par un acte médical ou par un traitement, associées aux autres symptômes.

## 5.1- Les douleurs nociceptives

Un excès de nociception est à l'origine de ces douleurs. Ce sont des douleurs à point de départ osseux, tendineux, musculaire ou viscéral... Une des causes de ces douleurs serait une mauvaise posture des patients favorisée par les troubles de la marche, la spasticité, la fatigue (26, 28). Les patients souffrent donc de lombalgies, d'arthralgies et de tendinites. Ils ont aussi des douleurs au niveau de la vessie notamment des spasmes du muscle, le détrusor. On note également la présence de céphalées de tension et de migraines (27).

## 5.2 - Les douleurs neuropathiques

Ce sont des douleurs dues à un dysfonctionnement des nocicepteurs.

La névralgie du trijumeau : elle correspond à une sensation de décharge électrique violente unilatérale du visage (28).

Le signe de Lhermitte : c'est une brève sensation de décharge électrique le long de la colonne vertébrale lorsque le patient baisse la tête. Cela est dû à l'inflammation de la moelle épinière au niveau cervical. Il est peu douloureux mais souvent décrit par les patients (24).

Les crises toniques douloureuses ou spasme tonique douloureux : ce sont des contractions musculaires involontaires unilatérales touchant le membre inférieur, supérieur ou les deux. Ces crises durent de une à deux minutes (26, 28).

Les douleurs continues des extrémités (paresthésies, allodynies, dysesthésies...) : les jambes et les pieds sont les parties principalement impactées (27).

## 5.3 - Les douleurs provoquées par un acte médical ou par un traitement

Dans le diagnostic de la SEP on peut avoir besoin d'analyser le liquide céphalo rachidien (LCR). Lors de la ponction de ce dernier, son volume diminue, ce qui peut entraîner des céphalées. Plusieurs études ont montré que la fréquence des maux de tête est augmentée suite au traitement par interféron bêta (26, 27). De plus, ce dernier peut induire un syndrome pseudo grippal dans les jours suivant l'injection, entraînant des myalgies persistantes. Aussi, les patients se plaignent de douleurs au site

d'injection concernant les traitements par voie injectable. Enfin, une utilisation chronique de corticoïdes peut causer des douleurs.

#### 5.4 - Les douleurs associées aux autres symptômes

Certaines douleurs peuvent être directement reliées à un symptôme. Comme celle associée à la névrite optique, ou encore celle liée à la spasticité (27). Une douleur peut être aggravée par une dépression. L'important est de caractériser chaque type de douleur afin de permettre une prise en charge adaptée à chaque patient.

## 6 - Les traitements

L'objectif des traitements est de soulager les symptômes, éviter les poussées pour, à terme, diminuer et retarder au maximum le handicap. Aujourd'hui on souhaite donc améliorer la qualité de vie des patients atteints de sclérose en plaques. En effet, aucun traitement ne peut guérir cette maladie. Il n'existe pas seulement des traitements médicamenteux, la prise en charge est pluridisciplinaire. (Kinésithérapie, orthophonie, orthopédie, psychothérapie...) (29).

### 6.1 - Les traitements des poussées

L'objectif ici est de réduire la durée de la poussée. Nous savons qu'elle est due à un épisode inflammatoire. Elle est donc contrôlée par l'administration de corticoïdes par voie orale ou par voie intraveineuse (IV) (méthylprednisolone IV ou per os 1000mg/j pendant 3 à 5 jours, prednisone per os 1mg/kg/j) et doit se terminer au bout de quelques semaines. La voie veineuse n'est presque plus utilisée (13, 14, 30).

### 6.2 - Les traitements de fond

Ils permettent d'éviter la survenue des poussées et de ralentir l'évolution de la maladie.

### 6.2.1 - Les immunomodulateurs

Ils sont utilisés en première intention dans la forme rémittente-récurrente. On met le traitement en route dès le diagnostic de SEP posé. Le choix du principe actif utilisé dépend du profil patient notamment de sa capacité à tolérer la molécule.

Les molécules utilisées par voie injectable sont les interférons  $\beta$  (sous-cutanée ou intramusculaire) et le Glatiramère (sous-cutanée). Celle utilisée par voie orale est le Diméthyl fumarate et le Tériflunomide (comprimés).

### 6.2.2 - Les immunosuppresseurs

Ils sont utilisés lors d'échecs par traitements immunomodulateurs, dans les formes agressives. Bien qu'ils soient plus efficaces, ces traitements augmentent significativement le risque infectieux et le risque de cancer. C'est pourquoi ce ne sont pas des traitements de première intention.

A l'hôpital, on a recours à la Mitoxantrone, au Natalizumab, à l'Ocrelizumab et à l'Alemtuzumab (ATU nominative) en perfusion. Par voie orale c'est le Fingolimod ou qui est prescrits. Le cyclophosphamide, le mycophénolate mofetil et l'azathioprine sont parfois utilisés hors AMM (29, 30, 31).

### 6.3 - Les traitements symptomatiques

Contrairement aux autres types de traitements, ils dépendent du type de symptômes présentés par les patients. On a donc une grande diversité quant à la classe pharmacologique et aux effets de ceux-ci. On y fait appel à n'importe quel stade de la maladie. Le but est d'améliorer la qualité de vie des patients. J'ai choisi de représenter les symptômes et leurs traitements sous forme de tableau ci-dessous (Tableau 2).

Tableau 2 : Tableau représentant les traitements utilisés et leur classe pharmacologique selon les symptômes décrits dans la SEP, d'après (26, 28, 31, 32).

Symptômes	Traitements et classe pharmacologique
<b>Troubles de la marche</b>	Fampridine : amélioration de la propagation du potentiel d'action dans les fibres nerveuses démyélinisées (9).
<b>Tremblements et mouvements anormaux</b>	Propranolol 40mg : bêta bloquant Clonazépam, Primidone, Isoniazide hors AMM.
<b>Spasticité</b>	Baclofène, Dantrolène : myorelaxants Benzodiazépines (hors AMM, pouvant entraîner une aggravation du déficit moteur) : myorelaxants Tizanidine (ATU de cohorte) en cas d'inefficacité : myorelaxant Toxine botulique Kinésithérapie, rééducation, ergothérapie, appareillage Neurochirurgie, chirurgie orthopédique
<b>Troubles sensitifs</b>	Kinésithérapie, ergothérapie, stimulation sensitive, toxine botulique, neurostimulation transcutanée
<b>Troubles cognitifs</b>	Psychothérapie +/- antidépresseurs, prise en charge orthophonique
<b>Douleurs</b>	Dronabinol (ATU nominatives), kinésithérapie, paracétamol, hygiène de vie, infiltration, repos, appareillage orthopédique
<b>Douleurs neuropathiques</b>	Antidépresseurs tricycliques, antiépileptiques, paracétamol, tramadol, kinésithérapie, détournement de l'attention, hypnose
<b>Troubles sphinctériens</b>	Anticholinergiques (oxybutynine), alpha bloquants et toxine botulique, sondage urinaire pour vider la vessie, stomie urinaire
<b>Constipation</b>	Laxatifs, suppositoires Eductyl, conseils hygiéno diététique
<b>Troubles sexuels</b>	Sildénafil, Tadalafil : inhibiteurs de la phosphodiesterase Alprostadil : prostaglandine

	Lubrifiants
<b>Trouble de la parole et de la déglutition</b>	Orthophoniste
<b>Fatigue</b>	Lévodopamine : acide aminé Modafinil : sympathomimétique Antidépresseurs

Pour la Fampridine : 40% des patients sont répondeurs sans qu'il n'y ait de réelle explication (9). Il est spécifique à la sclérose en plaques.

Pour les traitements de la spasticité : leur utilisation prolongée est associée à de nombreuses réactions indésirables (somnolence, vertiges, confusions, anxiété, agitation...). Leur utilisation est limitée (32). Concernant la spasticité, on traite un patient seulement s'il y a des répercussions fonctionnelles. On doit s'assurer que le traitement de la spasticité n'impacte pas le patient dans ses activités quotidiennes (23).

# Partie 2 : Les cannabinoïdes

## 1 – Définition

Il existe différents types de cannabinoïdes : les cannabinoïdes endogènes ou endocannabinoïdes produits par l'organisme et les cannabinoïdes exogènes. Ces derniers sont issus d'une plante appelée *Cannabis Sativa*. Ils peuvent également être synthétiques, c'est à dire produits par l'homme dans un laboratoire. La plante en question compte une centaine de molécules appartenant à cette famille. On connaît cette plante notamment pour son effet psychoactif. Cet effet est dû au delta-9-tetrahydrocannabinol ou THC. Cependant on trouve aussi des composés non psychoactifs comme le Cannabidiol ou CBD. Ces deux produits sont les composants majoritaires du *Cannabis Sativa*. Dans cette thèse, nous aborderons particulièrement ces deux molécules pour parler des cannabinoïdes.

## 2 - Le système endocannabinoïde

Le système endocannabinoïde se compose de ligands, les cannabinoïdes, de récepteurs, de voies de signalisation, de transporteurs et d'enzymes d'inactivation des cannabinoïdes. C'est un système ubiquitaire assez complexe par sa diversité d'agonistes, de rôles, de cibles d'action, etc... Même si de nombreuses études ont été réalisées sur ce sujet, il reste encore beaucoup d'éléments à découvrir sur ce système.

### 2.1 - Les cannabinoïdes endogènes ou endocannabinoïdes

#### 2.1.1 - Propriétés et synthèse

Les endocannabinoïdes sont des neurotransmetteurs (33). Le chef de file des endocannabinoïdes est l'anandamide (= N-arachidonoyl éthanolamine). C'est un amide d'acide gras. Parmi les autres endocannabinoïdes, on compte le 2-AG (= 2-arachidonoylglycérol), le Verodhamine (= O-arachidonoyl éthanolamine), le 2-AGE (= noladin d'éther), et deux autres amides d'acide gras. (44). Ces dérivés de l'acide

arachidonique sont lipophiles (Figure n°5). L'anandamide et le 2-AG sont les deux endocannabinoïdes les plus étudiés depuis aujourd'hui.

Ces molécules sont produites à partir de précurseurs lipidiques présents dans la membrane plasmique du neurone post synaptique, grâce à des lipases. Cette synthèse est permise suite à une augmentation des taux de calcium dans le neurone post synaptique après la dépolarisation.

On sait qu'il existe d'autres composés de nature lipidique apparentés aux endocannabinoïdes capables d'interagir avec le système endocannabinoïde. (34)

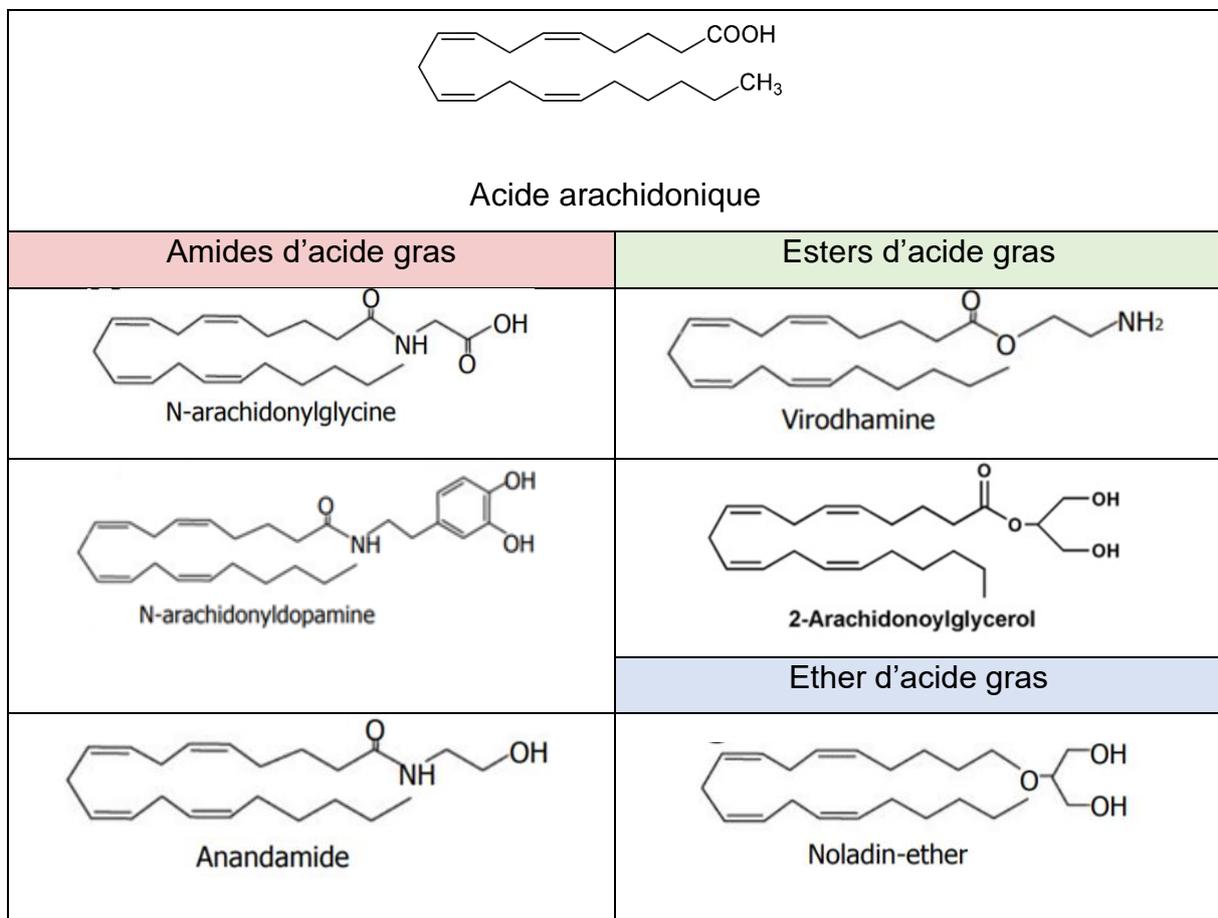


Figure n°5 : Structure de l'acide arachidonique et des endocannabinoïdes (35)

### 2.1.2 - Libération

Les endocannabinoïdes ne sont pas stockés dans des vésicules comme les neurotransmetteurs. (36) Une fois produits, ils sont directement libérés dans l'espace intercellulaire où ils pourront se lier à leur récepteur. Ils agissent par voie rétrograde. C'est à dire qu'ils sont produits en post synaptique pour agir en pré synaptique. Une synapse est une zone de rencontre et d'échange entre deux neurones ou entre un neurone et une autre cellule.

### 2.1.3 - Inactivation

Après l'activation du récepteur, l'anandamide est capturée dans le neurone grâce à un transporteur (AMT = anandamide membrane transporter) puis est hydrolysée principalement par une amidohydrolase (la fatty acid amide hydrolase = FAAH) en éthanolamine + acide arachidonique, ce qui permet d'inactiver l'anandamide. (33, 36, 37). Le 2-AG est lui majoritairement hydrolysé par la monoacylglycérol lipase (MAGL) pour donner l'acide arachidonique + le glycérol (34). Ces deux endocannabinoïdes sont aussi métabolisés par les lipoxygénases (LOX) et la cyclooxygénase (COX-2), des enzymes impliquées dans la production de médiateurs de l'inflammation.

## 2.2 - Les récepteurs

### 2.2.1 - Généralités

Il existe deux principaux récepteurs aux cannabinoïdes : les CB1 et les CB2. Leurs structures sont assez semblables (44% d'homologie) (38). Ce sont des récepteurs à sept hélices transmembranaires (37). Ils sont couplés à des protéines G de type Gi/Go. Lorsqu'ils sont stimulés, suite à la liaison d'un ligand agoniste, ils entraînent une diminution de l'activité neuronale via les cascades réactionnelles intracellulaires. Ils ont un effet neuromodulateur (37).

## 2.2.2 - Localisation

### 2.2.2.1 - Au niveau du système nerveux central

CB1 et CB2, sont présents principalement sur les cellules du cerveau et de la moelle épinière. On retrouve les récepteurs CB1 en particulier au niveau du striatum, de l'hippocampe, du cortex et du cervelet (Figure n°6) (33, 36, 37).

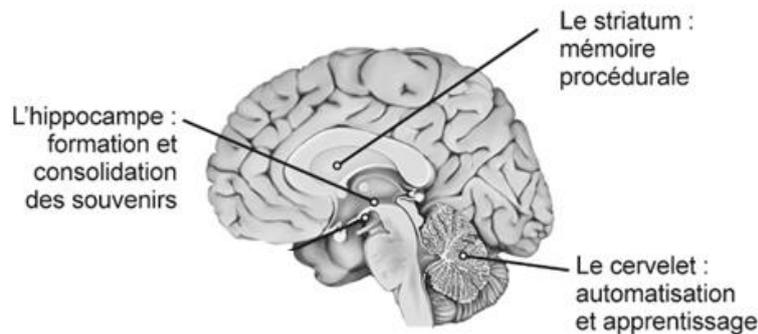


Figure n°6 : Localisation et rôle principal des structures évoquées au-dessus, d'après (39).

### 2.2.2.2 - Au niveau du système périphérique

En ce qui concerne les parties périphériques, on trouve les récepteurs dans de nombreux organes différents : le cœur, l'intestin, les poumons, les voies urinaires, l'utérus, les testicules, la prostate, les glandes surrénales, la rate, les leucocytes (lymphocytes, phagocytes), la moelle osseuse, les tissu adipeux, le foie, les neurones périphériques aussi au niveau des voies de la douleur (33, 40, 41).

Les récepteurs CB2 sont essentiellement périphériques et surtout situés sur les cellules immunitaires (lymphocytes B principalement) et les organes lymphoïdes (37,42).

## 2.2.3 - Les autres récepteurs

Parmi les endocannabinoïdes, le récepteur TRPV1 (transient receptor potential vanilloïd) est activé par l'anandamide, le 2-AG et le n-arachidonyldopamine (NADA). (34, 36) C'est un récepteur canal qui laisse passer des cations dont le

calcium, le sodium et le potassium (43). Ce récepteur ionotrope est impliqué dans la perception de la douleur inflammatoire et thermique. Il existe encore d'autres récepteurs capables de lier les endocannabinoïdes (Tableau 3) (44). De plus, certaines études évoquent l'action directe des cannabinoïdes sur des canaux ioniques (Figure n°8).

**Tableau 3** : Cibles d'action des endocannabinoïdes (34)

	<b>CB1</b>	<b>CB2</b>	<b>TRPV1</b>	<b>GPR55</b>	<b>PPAR α</b>	<b>PPAR γ</b>
<b>Anandamide</b>	agoniste partiel	agoniste/ antagoniste	agoniste	cible	cible	cible
<b>2-AG</b>	agoniste	agoniste complet	agoniste			
<b>NADA</b>	cible		agoniste			cible
<b>Noladin d'éther</b>	cible	faible liaison		cible	cible	
<b>Virodhamine</b>	antagoniste	cible		cible	cible	

**Légende** : GPR55 = récepteur à protéine G. Il joue un rôle dans la coordination motrice, l'excitabilité neuronale et la douleur neuropathique.

PPARγ et PARRα = récepteurs activés par les proliférateurs de peroxydase, ce sont des récepteurs nucléaires modulant la transcription des gènes.

Le PPARγ intervient dans la régulation de l'expression de certains gènes de l'inflammation, dans l'adipogenèse, et augmente la sensibilité à l'insuline (45). Le PARRα est impliqué dans la régulation de l'homéostasie énergétique, et est anti inflammatoire et anti thrombotique (46).

## 2.3 - Le mécanisme d'action

### 2.3.1 - Rappels physiologiques

Le système nerveux central fonctionne en partie grâce aux neurones. Ces derniers communiquent entre eux par des molécules appelées neurotransmetteurs. La libération de ceux-ci est permise grâce à des échanges d'ions entre l'extérieur et l'intérieur de la cellule. Cela génère une différence de charge au niveau de la membrane plasmique. Il faut que cette différence de charge soit suffisamment importante pour déclencher un potentiel d'action (Figure n°7).

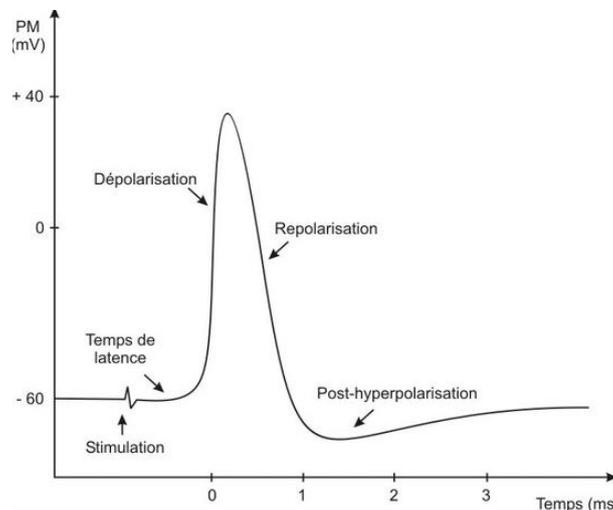


Figure n°7 : Un potentiel d'action : mesure du potentiel de membrane en fonction du temps.

#### Légende :

Dépolarisation : ouverture des canaux  $\text{Na}^+$  (entrée de  $\text{Na}^+$  dans la cellule)

Repolarisation : ouverture des canaux  $\text{K}^+$  (sortie de  $\text{K}^+$  de la cellule)

### 2.3.2 - Les voies de signalisation cellulaire

En fonction du type cellulaire certaines voies de signalisation seront majoritaires tandis que d'autres seront minoritaires. Par exemple, dans les cellules immunitaires c'est l'activation de la voie des MAP kinases qui prévaut. Alors que dans les cellules du cerveau c'est l'inhibition de l'adénylate cyclase (42).

### 2.3.2.1 - Suite à la liaison au récepteur CB1

Après liaison au récepteur CB1, on a plusieurs cascades de signalisation cellulaires. Une première qui entraîne une sortie de potassium (K<sup>+</sup>) dans l'espace intercellulaire. On a donc une repolarisation ce qui diminue la durée du potentiel d'action donc une action inhibitrice.

Une deuxième où on a une dépression du flux intracellulaire de calcium (par les canaux calciques). Cela induit une diminution de la durée du potentiel d'action ce qui inhibe la libération de certains neurotransmetteurs en pré synaptique (33, 36, 41).

Une troisième : l'inhibition de l'adénylate cyclase. Dans certains cas il peut y avoir une activation de cette enzyme conduisant à une augmentation des taux d'AMPc dans la cellule (47).

Une quatrième : l'activation de la PLC (phospholipase C) entraîne une mobilisation du calcium intracellulaire contenu dans le réticulum endoplasmique.

Une cinquième : activation de la voie des MAP kinases (mitogen - activated protein kinases) ayant pour conséquence l'activation de facteurs de transcription des gènes c-fos, c-jun, krox-24 (47). "Deux autres MAP kinases sont activées par les endocannabinoïdes lors de stress cellulaires : p38-MAPK et c-jun-N-terminal kinase (JNK). L'activation de JNK conduit à une apoptose cellulaire, alors que celle de p38-MAPK a des effets neuroprotecteurs, ainsi qu'anti-proliférateurs au niveau de cellules tumorales" (36) (Figure n°8).

Les endocannabinoïdes sont donc capables de moduler la libération de certains neurotransmetteurs (36). Notamment la dopamine, l'acétylcholine, la sérotonine, le glutamate et le GABA, ils ont également une action sur les systèmes de récepteurs NMDA et opioïdes (3).

Le système endocannabinoïde est inhibiteur. Il peut soit, inhiber la libération de neurotransmetteurs activateurs du système nerveux central ce qui entraîne une inhibition d'activation. Ou alors inhiber la libération d'autres neurotransmetteurs inhibiteurs ce qui entraîne une inhibition d'inhibition donc une activation du SNC (33).



## 2.4 - Le rôle du système endocannabinoïde

### 2.4.1 - Au niveau central

Le système endocannabinoïde a plusieurs actions centrales :

- Régulation de l'appétit dans le sens d'une induction de la prise alimentaire par l'individu même s'il y a satiété. Cet effet fait suite à l'activation des récepteurs CB1. De plus on constate une activation des circuits de récompense (dopamine) (44).
- Régulation de l'homéostasie énergétique (33).
- Régulation des fonctions cognitives, des émotions, les humeurs (cortex, amygdale, hippocampe) (44). Il diminue l'acquisition des apprentissages et de la mémoire, augmente les phases de sommeil paradoxal (33).
- Régulation de la transmission douloureuse. Au niveau de la moelle épinière, les endocannabinoïdes inhibent la douleur transmise par les fibres nociceptives de petit diamètre (A $\delta$  et C). Il y aurait une diminution de la libération de la substance P et du CGRP (calcitonin gene related peptide), des neurotransmetteurs de la douleur, par les récepteurs CB1 (inhibition GABA) (33).
- Régulation de la libération de cytokines et lutte contre l'inflammation (44).
- Inhibition de la coordination des mouvements.

### 2.4.2 - Au niveau périphérique

En périphérie, les endocannabinoïdes agissent sur les systèmes digestif, reproducteur, cardiovasculaire et immunitaire (44).

- Régulation de la prise alimentaire : inhibition de la sécrétion de la cholécystokinine au niveau digestif (47). La cholécystokinine induit la satiété.
- Régulation du système reproducteur : modulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire, de l'ovulation, de la maturation folliculaire etc... (48).
- Régulation du système cardiovasculaire : chez l'animal, on observe une hypotension et une bradycardie par inhibition de la transmission synaptique par les CB1 (33).

- Régulation du système immunitaire : les endocannabinoïdes, par le récepteur CB2, limitent l'attraction des cellules immunitaires (macrophages et monocytes) sur le site de l'inflammation (33).
- Régulation de la transmission douloureuse en périphérie également. On a une inhibition des stimulus nociceptifs par les récepteurs CB1 et CB2. (33)

## 3 - Les cannabinoïdes exogènes

### 3.1 - Origine

Comme vu au-dessus, ils peuvent être d'origine synthétique ou végétale. Ceux d'origine synthétique sont nombreux et peu ou plus commercialisés et étudiés par l'industrie pharmaceutique. On les retrouve surtout sur internet où ils sont achetés pour leurs propriétés psychoactives impliquant une utilisation récréative (38). Ce sont des produits illégaux dont les producteurs contournent la loi par de légères modifications chimiques, ce qui permet la création de nouvelles molécules non reconnues comme illégales. On a également les cannabinoïdes d'origine végétale ou phytocannabinoïdes identifiés initialement dans la plante *Cannabis Sativa* (38, 49, 50). Ils ont été identifiés en grande quantité dans les inflorescences de la plante. On peut penser qu'il existe des phytocannabinoïdes ou des molécules apparentées aux cannabinoïdes dans d'autres plantes que le Cannabis bien que beaucoup d'études ne parlent que du *Cannabis Sativa* (51).

### 3.2 - Les différents phytocannabinoïdes

Les études scientifiques font état de cinq principaux phytocannabinoïdes dans la plante *Cannabis Sativa* :

- le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC)
- le cannabidiol (CBD)
- le cannabichromène (CBC)
- le cannabigérol (CBG)
- le cannabinoïde (CBN)

Parmi ces derniers, le THC et le CBN sont psychoactifs (42, 52). D'autres phytocannabinoïdes ont été identifiés : le delta-8-tétrahydrocannabinol ( $\delta$ -8-THC) et le delta 9 tétrahydrocannabivarin ( $\delta$ -9-THCV) qui sont aussi psychoactifs. Ensuite, le cannabicyclol (CBL), le cannabielsoin (CBE), le cannabiodiol (CBND), le cannabitrilol (CBTL), le cannabidivarine (CBDV), etc... On les retrouve aussi sous leur forme acide : l'acide delta 9 tétrahydrocannabidiolique ( $\delta$ -9THCA), l'acide cannabichroménique (CBCA), l'acide cannabidiolique (CBDA), l'acide cannabigérolique (CBGA) etc... (42, 51,52).

Les quantités de cannabinoïdes fluctuent en fonction de la variété de la plante. On constate qu'il y a seulement trois ou quatre types de cannabinoïdes présents dans la plante de manière significative.

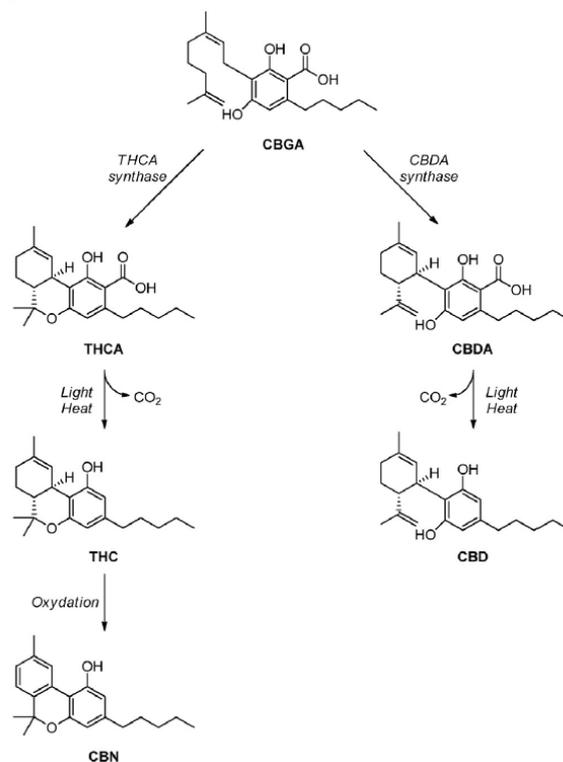
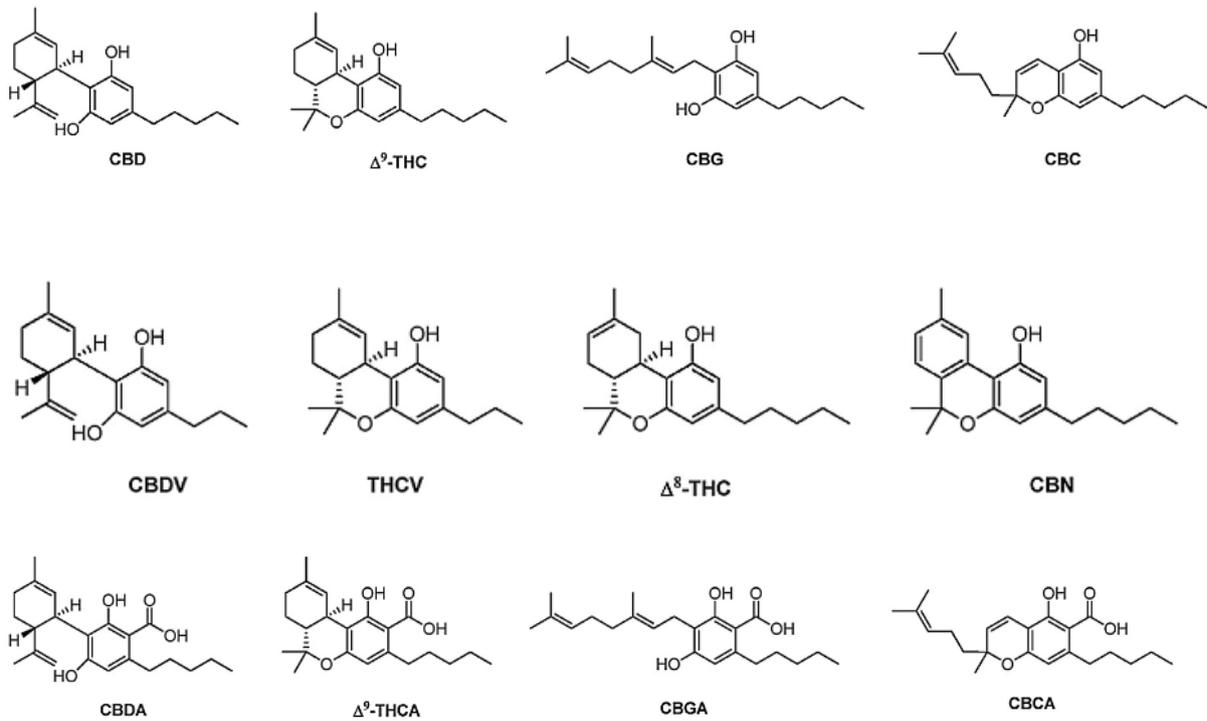


Figure n°9 : Biosynthèse du THC et du CBD (53).

### 3.3 - Propriétés

Dans la plante fraîche, les cannabinoïdes sont principalement sous forme acide. Sous cette forme acide, ils ne passent pas la barrière hémato-encéphalique, ils ne peuvent donc pas agir sur le SNC. Ils subissent une décarboxylation sous l'effet de la lumière et de la chaleur, pour devenir actifs (Figure n°9). Ils possèdent de nombreux atomes de carbones, ce sont des composés lipophiles (Figure n°10). Cela se traduit,

dans le corps humain ou animal, par une accumulation au niveau des tissus gras c'est à dire le tissu adipeux et le cerveau particulièrement (42). De plus, ils sont insolubles dans l'eau mais solubles dans l'alcool ou dans des corps gras. Les caractéristiques pharmacocinétiques découlent de ces propriétés.



**Figure n°10** : Structure des principaux phytocannabinoïdes (53).

### 3.4 - Pharmacocinétique du THC et du CBD

Les principales données pharmacocinétiques du THC et du CBD sont représentées sous forme de tableau ci-dessous. (Tableau 4)

Tableau 4 : Pharmacocinétique du THC et du CBD, adapté de (42, 50)

		THC	CBD
<b>Biodisponibilité</b>	Voie orale (EPP)	5-20%	~ 6%
	Voie inhalée	15-20%	31%
<b>Distribution</b>		Forte liaison aux protéines plasmatiques Distribution rapide vers les tissus	
<b>Métabolisme</b>	Organes	Principalement métabolisé par le foie Faiblement métabolisé par le cœur et les poumons	
	CYP450	CYP2C9 CYP2C19 CYP3A4	CYP3A4
	Métabolites	Une centaine  Les principaux : 11 OH THC actif THC COOH inactif 8 β-OH-THC inactif 8 β, 11-di-OH-THC inactif	7 COOH-CBD 7 OH-CBD
<b>Elimination</b>	Fécale	65-80%	~ 70%
	Urinaire	20-35%	~ 30%
	Demi vie plasmatique	Varie (20h à 13 jours) en fonction de la dose et du profil de consommation (aigue ou chronique)	

Légende : THC = delta 9 tétrahydrocannabinol, CBD = cannabidiol, EPP = effet de premier passage hépatique, CYP450 = cytochrome P 450, THC COOH = le 11-nor-9-

carboxy-9-THC-COOH, 8  $\beta$ -OH-THC = 8-hydroxy-9-tétrahydrocannabinol, 8  $\beta$ , 11-di-OH-THC = 8, 11 OH THC = 11-dihydroxy-9-tétrahydrocannabinol, 7 COOH-CBD = 7-carboxycannabidiol, 7 OH-CBD = 7-hydroxycannabidiol.

La biodisponibilité orale de ces cannabinoïdes est moindre à cause du fort effet de premier passage hépatique (3). Plus précisément, le THC et le CBD subissent une première métabolisation avant même de se retrouver dans circulation générale. On a donc une plus faible proportion du produit qui agit au niveau du site d'action.

La distribution du THC et du CBD se fait via les protéines plasmatiques, ces deux composés sont lipophiles, ils ne peuvent donc pas circuler librement dans le sang. De plus ils auront tendance à s'accumuler dans les tissus ce qui rend leur élimination totale plus lente.

Ensuite, le THC et le CBD sont métabolisés par des cytochromes qui transforment, ou qui sont la cible d'induction ou d'inhibition par beaucoup d'autres médicaments. Cela traduit une potentielle interaction pharmacocinétique avec ceux-ci (Annexe 1).

Enfin, l'élimination de ces composés est majoritairement fécale car ils sont lipophiles. Cependant il existe d'autres voies d'élimination minoritaires comme la sueur, la salive et les poumons.

### 3.5 - La pharmacodynamie du THC et du CBD

#### 3.5.1- Les cibles

Le THC est un agoniste partiel du CB1 et du CB2, il a une affinité légèrement supérieure pour le récepteur CB1 (3, 42, 54). Tandis que le CBD est un antagoniste du récepteur CB1 et un agoniste inverse (modulateur allostérique négatif) du récepteur CB2 (52). Cependant son affinité pour ces récepteurs est faible. Il augmente l'activité de l'anandamide par une inhibition de sa recapture. De plus, c'est un analogue de la capsaïcine, un agoniste du récepteur TRPV1. Il joue un rôle sur l'activité des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> (récepteur à la sérotonine) (agoniste), GPR-55 (antagoniste) (52), opioïdes  $\mu$  et  $\delta$  (modulateur allostérique positif) et PPAR $\gamma$  (agoniste) (3, 42). Il inhibe la FAAH chez les souris.

Le CBD et le THC inhibent l'expression de la glycoprotéine P, un transporteur ABC qui interagit avec de nombreux médicaments (42).

Comme le CBD et le THC modulent de nombreux récepteurs différents, ils vont pouvoir entraîner divers effets pharmacologiques.

### 3.5.2 - Les effets pharmacologiques du THC

#### 3.5.2.1 - Les effets psychoactifs

Dans le cannabis, c'est le THC qui est connu pour entraîner, via les récepteurs CB1, les effets psychoactifs dus à la consommation de la plante. Il est relié à la sensation d'euphorie ou de dysphorie, de bien être, aux hallucinations. Il altère la perception du temps, entraîne de la fatigue. On sait qu'il peut engendrer une aggravation d'états psychotiques, en effet, des études ont montré que la consommation de cannabis peut révéler une schizophrénie chez des patients prédisposés (3).

#### 3.5.2.2 - L'effet immunomodulateur

Le THC diminue l'immunité cellulaire et humorale (production d'anticorps). Les macrophages en sont la principale cible (par des changements morphologiques mais aussi une diminution d'activité) (40). Il semble que ce phénomène soit dû à l'activation des récepteurs CB1 exprimés sur les nerfs (pas directement sur les leucocytes) (54). Suite à cette activation, on a un contrôle de la libération de neurotransmetteurs (36, 54) qui influencent les systèmes hormonaux tels que les glucocorticoïdes connus pour inhiber la production des cytokines pro-inflammatoires (IL1 et TNF $\alpha$ ) et l'activation des lymphocytes. Le THC est aussi antiallergique (42).

#### 3.5.2.3 - Les effets pouvant avoir un intérêt thérapeutique en dehors de l'effet immunomodulateur

Le THC a pour effet : une bronchodilatation, une diminution de la pression intraoculaire et flux lacrymal. Il est antiépileptique, inhibiteur de la synthèse d'ADN, de

l'ARN et des protéines. Il est également connu pour son action analgésique, antiémétique, il stimule l'appétit et entraîne une relaxation des muscles (42). Les indications dans lesquelles sont mis à profit ces effets apparaissent dans le paragraphe 4.2. (3).

#### 3.5.2.4 - Les autres effets

Pour ce qui est des effets cognitifs, on sait que le THC perturbe la mémoire, qu'il altère la pensée, l'élocution. En ce qui concerne le système cardiovasculaire, on a une tachycardie, une hypoxie, une hypotension orthostatique et une inhibition de l'agrégation plaquettaire. Cette molécule a un impact sur le système digestif en diminuant la production de salive et en ralentissant le péristaltisme intestinal. Ensuite, elle entraîne une démarche instable, une détérioration ou une amélioration de la coordination motrice, une baisse de la température corporelle. Enfin il y a une modification du système endocrinien (LH, FSH, TSH, ...), une perturbation du cycle menstruel chez la femme et une diminution du nombre de spermatozoïdes et de leur motilité chez l'homme (3).

#### 3. 5. 3 - Les effets pharmacologiques du CBD

Etant donné que le CBD est un agoniste inverse du CB1 et un modulateur allostérique négatif du CB2 il entraîne des actions différentes voir opposées au THC. On sait que la réponse pharmacologique suite à l'action du CBD est dose dépendante. En effet, de nombreux effets suivent une courbe dose-réponse en forme de cloche (52). Le cannabidiol présente beaucoup de propriétés : il est anti-inflammatoire, analgésique, anticonvulsivant, oncolytique (3, 50, 52).

##### 3.5.3.1 - Les effets antidépresseur, anxiolytique et antipsychotique

Le CBD agit positivement sur le récepteur 5HT1A situé dans le cerveau et impliqué dans le contrôle de l'humeur induisant l'effet antidépresseur. L'effet anxiolytique dépend la dose administrée : une dose faible induit une anxiolyse tandis qu'une dose élevée a un effet opposé (40). A forte dose, le CBD exerce une action antipsychotique. Il a été comparé aux antipsychotiques atypiques et semble agir par

certaines mécanismes similaires. Il semblerait induire moins d'effets indésirables (symptômes moteurs) que les antipsychotiques typiques (52). Le CBD pourrait être utilisé pour inhiber l'effet psychoactif du THC, grâce à son action antagoniste sur le récepteur CB1 (3).

#### 3.5.3.2 - L'effet neuroprotecteur

Par ses propriétés antioxydantes, anti inflammatoires et anti apoptotiques, le CBD exerce une activité neuroprotectrice. Cette dernière est renforcée par une augmentation du flux sanguin intra cérébral suite à l'activation du récepteur 5HT1A.

#### 3.5.3.3 - Les effets analgésiques

Le CBD aurait probablement une action analgésique induite via le récepteur TRPV1. On peut penser qu'il y ait un effet antalgique, par l'action du CBD sur les récepteurs opioïdes. Les mécanismes d'action exactes du CBD restent encore à préciser.

## 4 – Utilisation en thérapeutique des exocannabinoïdes

### 4.1 - Les pays les utilisant

#### 4.1.1 - Utilisation des cannabinoïdes

Les cannabinoïdes sont extraits de la plante ou produits par l'homme de manière synthétique. Dans ce cas, on contrôle donc le type de cannabinoïde utilisé mais aussi sa quantité.

On compte 23 pays européens qui autorisent (55) les médicaments à base de cannabinoïdes. (Royaume unis, Espagne, Allemagne, Danemark, Autriche, Norvège, Suisse, Italie, Lichtenstein...). Mais aussi le Canada, la Nouvelle Zélande, Israël, l'Australie, l'Afrique du Sud, les Etats Unis etc... (56, 57)

#### 4.1.2 - Utilisation du cannabis thérapeutique

Le cannabis thérapeutique peut être utilisé sous forme de fleurs séchées, d'huile, de solution, de capsules, de crème, de patchs (5, 55). Ici, les proportions de cannabinoïdes dans les différentes formes dépendent du chimiotype de la plante. Le chimiotype d'une plante est défini par le climat, la composition du sol sur lequel la plante pousse, l'ensoleillement, ect... Donc si le cannabis vient d'Asie, d'Amérique ou d'Europe sa composition chimique sera différente. Il est donc nécessaire que la plante soit inscrite dans une pharmacopée pour qu'on puisse contrôler la qualité, la quantité des substances.

Le Canada autorise l'utilisation thérapeutique du cannabis depuis 2001. Également certains états des États Unis (environ une trentaine), Israël, l'Australie, certains pays d'Amérique latine (Mexique, Colombie) (55). Une vingtaine de pays européens autorisent le cannabis thérapeutique (l'Allemagne, les Pays Bas, la Suisse, l'Autriche etc...). L'Italie, la Croatie (2016), la République tchèque (2013), le Danemark (en test de 2018 à 2020), l'Irlande permettent le recours au cannabis dans la sclérose en plaques.

On observe une variabilité réglementaire entre tous ces pays concernant les médecins habilités à prescrire ce type de thérapeutique, les indications, les voies

d'administrations, les formes utilisées, le taux de THC autorisé (variétés contenant moins de 1% pour la Suisse et moins de 0,2% pour l'Autriche par exemple) (57).

## 4.2 - Les pathologies concernées

On utilise le cannabis ou les cannabinoïdes dans diverses indications, principalement comme traitement symptomatique. Ces indications diffèrent en fonction des pays. Chez les patients atteints de cancer ou du VIH, ils sont administrés pour stimuler l'appétit. On y a recours pour atténuer les douleurs chroniques en oncologie, celles liées à la maladie de Parkinson ou dans la sclérose en plaques par exemple. Dans certains pays l'usage du cannabis est autorisé pour soulager des nausées et vomissements induits par une chimiothérapie (55). Il a été constaté que le cannabis et les cannabinoïdes peuvent diminuer la pression intraoculaire, suggérant une mise à profit dans le traitement du glaucome (58). On note également une réduction de la fréquence des crises chez les patients épileptiques. Il y a aussi des indications dans le traitement du syndrome de Gilles de la Tourette, après une douleur post traumatique ou dorsale, dans la dépression, contre les problèmes d'endormissement et dans certaines dermatoses (3, 55). Ces molécules sont prescrites à la suite d'échecs thérapeutiques des traitements conventionnels.

## 4.3 - Le Sativex

### 4.3.1 - Composition et indication

Le Sativex est une spécialité ayant pour principe actif le nabiximol : du THC dosé à 2,7 mg et du CBD dosé à 2,5 mg par prise. Ce médicament a obtenu une AMM en France en 2014 "dans le traitement de symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à la sclérose en plaques chez des patients n'ayant pas suffisamment répondu à d'autres traitements antispastiques et chez qui une amélioration cliniquement significative de ces symptômes a été démontrée pendant un traitement initial".

#### 4.3.2 - Posologie

Le Sativex se présente sous forme de spray buccal. La voie d'administration est donc la muqueuse buccale. La posologie est variable d'un patient à un autre. Le sujet va augmenter progressivement le nombre de pulvérisations de jour en jour, en fonction du besoin, sans dépasser 12 administrations par jour. 15 minutes doivent séparer deux prises. Une évaluation est faite au bout de quatre semaines de traitement : s'il est considéré comme inefficace, c'est à dire pas d'amélioration significative des symptômes cliniques, il est alors arrêté.

#### 4.3.3 - Efficacité

Il a été évalué, suite à une analyse de la littérature de la commission de transparence de la haute autorité de santé, que le Sativex présente un service médical rendu (SMR) faible dans l'indication évoquée au précédent chapitre. En effet, les résultats des études\* en question n'ont pas montré une réelle significativité entre l'efficacité du Sativex versus le placebo. Seulement, une diminution de la spasticité chez 10 à 20 % des patients insuffisamment soulagés par leur traitement antispastique habituel.

\*Dans ces études les patients ont continué leurs traitements symptomatiques et leurs traitements de fond.

#### 4.3.4 - Effets indésirables

Les effets indésirables sont légers et disparaissent en quelques jours. On compte parmi les effets secondaires, des troubles de l'attention, des vertiges, une vision trouble, des sensations d'ivresse, des chutes, une augmentation de l'appétit, de l'anorexie, de la dysgueusie, une dysarthrie, de la léthargie, des troubles de la mémoire, une humeur euphorique, une dissociation, des diarrhées, une constipation. En ce qui concerne les plus fréquents, on retrouve des étourdissements, une somnolence, de la fatigue, une sécheresse buccale et des nausées. Ces effets ont été rapportés par 805 patients de trois études faites en phase III (GWMS 0106, GWCL 0403, GWSP 0604) évaluant l'efficacité du Sativex versus placebo (56).

#### 4.3.5 - Réglementation

Le Sativex est un produit appartenant à la classe des stupéfiants. Il est soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle réservée aux neurologues et aux médecins de médecine physique et de réadaptation. La commission de la transparence de la HAS a établi que le spray buccal pouvait prétendre à un remboursement de 15% par la sécurité sociale. Cependant ce produit n'est pas commercialisé en France car il n'y a pas eu d'accord sur le prix entre le laboratoire fabricant et le comité économique des produits de santé (CEPS). Pourtant, il est prescrit et utilisé dans 17 pays européens, au Canada et d'autres pays du monde (Etats Unis) (56, 59).

#### 4.4 - Les autres spécialités à base de cannabinoïdes

Le Marinol est composé de dronabinol, un analogue synthétique du THC. Il fait l'objet d'une autorisation temporaire d'utilisation nominative (ATUn) en France depuis 2001 dans les douleurs neuropathiques comme traitement de dernière ligne, dans les nausées et vomissements induits par les chimiothérapies anticancéreuses, et dans l'anorexie chez le patient VIH. L'Epidiolex, dont le principe actif est le cannabidiol, est indiqué dans l'épilepsie résistante aux traitements conventionnels. Il possède une ATU nominative en France depuis 2018.

Les spécialités suivantes n'ont ni d'AMM ni d'ATU en France.

- Le Syndros est une spécialité contenant aussi du dronabinol.
- Le Cesamet contient du nabilone, également un analogue synthétique du THC. Il sert à diminuer les nausées et vomissements induit par les chimiothérapies anticancéreuses. Ce médicament dispose d'une AMM dans certains pays en dehors de l'Europe (Canada, Australie).
- Le nabilone est aussi retrouvé dans une spécialité appelée Cenemes (42, 56).

## 4.5 - Les limites à l'utilisation thérapeutique

### 4.5.1 - La diversité de composition chimique

Il existe un nombre de variétés de cannabis important. Comme vu au-dessus la composition de celles-ci est très variable. S'il y a une commercialisation de cannabis thérapeutique on devra bien sûr contrôler la qualité du produit fini. Or nous devons nous assurer que les essais cliniques utilisent la même variété de cannabis (60).

### 4.5.2 - Les effets indésirables

Il est très difficile de dissocier les effets thérapeutiques des effets psychotropes des traitements à base de cannabinoïdes. Les cannabinoïdes n'ont pas de spécificité d'action, leur action dans le système nerveux central est presque entièrement due à l'activation des récepteurs CB1 (37). De plus le système endocannabinoïde est ubiquitaire ce qui implique des effets volontaires et indésirables sur tout le corps.

Certains effets indésirables sont mineurs, cependant on peut noter chez les patients de l'agitation, des hallucinations, des troubles de la mémoire, ce qui peut nuire à l'intégrité de l'individu. Également, une tachycardie et une hypertension peuvent limiter l'utilisation de ces produits chez des patients souffrant de troubles cardiovasculaires. Enfin des nausées et vomissements perturbent l'observance du traitement (38).

Comme vu au paragraphe 3.5.2.1, on note l'apparition potentielle d'une schizophrénie chez des personnes prédisposées (49).

### 4.5.3 - Les détournements d'utilisation

L'utilisation sous forme de fleurs séchées peut induire une utilisation par la voie inhalée, ce qui est nocif pour les poumons (encore plus s'il est associé à du tabac). La vente sur internet implique que les produits ne sont pas toujours contrôlés donc pas sécurisés et potentiellement toxiques. Les cannabinoïdes de synthèse ont fait l'objet de détournement d'utilisation suite à un arrêt de commercialisation par l'industrie pharmaceutique à cause d'effets indésirables trop graves. Ils sont administrés le plus souvent par voie inhalée, aussi par décoction ou infusion. De plus, beaucoup de

cannabinoïdes de synthèse présentent une affinité très élevée pour le récepteur CB1  
cela implique une toxicité importante (38).

# Partie 3 : Evaluation de la pertinence de l'utilisation des cannabinoïdes dans la SEP

## 1 – Les problèmes existants de la SEP

### 1.1 – L'impact socio-économique

Tout d'abord, la sclérose en plaques est une maladie qui commence chez les jeunes adultes. Une période pendant laquelle, la vie professionnelle débute pour certains. Beaucoup de projets se créent alors, professionnels comme personnels. L'annonce de la maladie peut alors déstabiliser fortement ces derniers. Par exemple, on peut penser qu'un prêt à la banque va devenir compliqué à obtenir. Des études ayant pour objectif l'évaluation de la qualité de vie, du coût de la maladie et de la capacité de travail des patients ont été réalisées. Globalement une faible qualité de vie a été rapportée par les patients. Le coût de la maladie augmente aussi avec l'aggravation de la maladie (61, 62, 63). Le départ anticipé à la retraite des personnes à cause de leur sclérose en plaques représente 33% à 45% d'après une étude comparative de neuf pays d'Europe (61).

### 1.2 – Les traitements de la SEP

#### 1.1.1 – Des traitements de fond contraignants

Tout d'abord, on constate une meilleure prise en charge de la forme rémittente récurrente par rapport à la forme progressive (64). La bonne tolérance des traitements impacte fortement l'observance des patients à ces derniers. De plus, une efficacité optimale du traitement implique une bonne observance par le patient. Ces trois données sont liées.

##### 1.1.1.1 – Les traitements immunomodulateurs

Une étude a été réalisée incluant 202 patients atteints de la forme rémittente-récurrente de sclérose en plaques en France. Cette étude était basée sur un questionnaire à remplir par les patients sur la perception de leur traitement immunomodulateur, de l'impact sur leur qualité de vie et leurs effets indésirables.

Parmi ces patients 56% ont une adhésion totale à leur traitement. Donc presque la moitié des patients n'ont pas une observance complète de leur traitement. Les premières causes de cette non observance sont l'oubli, puis la lassitude et enfin les effets secondaires. De plus, les personnes plus âgées et mieux informées présentent une meilleure adhésion au traitement (65). On peut essayer d'expliquer les oublis de traitement par la fréquence des administrations. Par exemple, l'acétate de glatiramère est injecté de une fois par jour à trois fois par semaine en fonction du dosage. Le fait d'avoir une administration non quotidienne peut être une source d'oubli de prise. De même, une injection est plus contraignante qu'un simple comprimé pris par voie orale, elle peut être douloureuse, il peut y avoir des réactions au site d'injection et de nombreux autres effets indésirables dus aux traitements. D'autant plus que les traitements de fond sont souvent administrés par voie injectable. Aussi une absence de poussées peut amener un patient avec moins d'expérience et de recul sur la maladie à ne pas ressentir le besoin de faire son injection.

Une autre étude de 2017 a mis en évidence l'importance des aidants et de l'alliance thérapeutique dans le traitement intramusculaire par interféron bêta. L'alliance thérapeutique est la relation de confiance établie entre le médecin et le patient dans le but de satisfaire aux objectifs fixés par les deux parties (66). Aujourd'hui, on sait que l'adhésion à ces traitements est indispensable pour éviter au maximum les poussées. Il convient également de rappeler que les traitements médicamenteux ne sont pas les seules thérapeutiques, la prise en charge pluridisciplinaire est indispensable.

#### 1.1.1.1 – Les traitements immunosuppresseurs

En ce qui concerne les immunosuppresseurs, la voie orale est facile d'utilisation tandis que la perfusion nécessite au patient de se rendre dans une structure hospitalière, et d'y rester quelques heures (2h à 4h). Les effets indésirables les plus fréquents pouvant impacter l'adhésion au traitement par immunosuppresseurs sont les nausées, les diarrhées, l'amincissement des cheveux. Également la fatigue, les démangeaisons, les céphalées, la fièvre, la dyspnée qui sont spécifiques de la perfusion. Le système immunitaire étant inhibé par ces thérapeutiques les patients sont exposés à un risque de développement tumoral et à un risque infectieux importants, comme les infections respiratoires ou encore les infections hépatiques, impliquant une vigilance plus poussée de ces dernières.

### 1.1.2 – Les traitements symptomatiques

On peut penser que l'observance est plus facile pour les traitements symptomatiques par rapport aux traitements de fonds, essentiellement contre l'oubli de prise, en effet le patient ressent les symptômes donc il est plus à même de ne pas oublier son médicament. Le frein à la bonne adhésion à ces traitements pourrait être l'apparition d'effets indésirables ou encore une absence d'efficacité.

#### 1.1.2.1 – La spasticité

De nombreuses études suggèrent que la spasticité, en raison de sa complexité, n'est pas correctement maîtrisée par les thérapies antispastiques conventionnelles (32). Plusieurs analyses ont été effectuées sur l'efficacité du baclofène dans la SEP révélant une positivité quant à l'utilisation de celui-ci. Il s'est notamment révélé plus efficace lorsque la maladie est moins évoluée. Cependant l'utilisation du baclofène intrathécale est coûteuse, et peut engendrer des complications infectieuses, c'est pourquoi il est peu exploité (32). Le dantrolène n'a pas montré d'efficacité significative après analyse par les échelles validées (Annexe 2), alors que les patients évoquent une amélioration de la spasticité. Concernant la tizanidine, certains résultats sont encourageants et d'autres moins. L'injection de toxine botulique a prouvé son efficacité sur trois mois sur la spasticité focale notamment en améliorant la marche (67). Il sera pourtant nécessaire de répéter l'administration de celle-ci.

#### 1.1.2.2 – Les douleurs

Les douleurs peuvent être contrôlées par diverses thérapeutiques. Il convient de bien caractériser la douleur avant de la traiter. Les traitements utilisés contre les douleurs neuropathiques peuvent entraîner des somnolences, des leucopénies, de plus l'efficacité est présente mais n'est pas toujours durable dans le temps (68). Ensuite, les associations de patients atteints de SEP et autres pathologies ont signalé une insuffisance des prises en charge des douleurs, lors d'un congrès sur la douleur des pathologies neurodégénératives de l'INSERM de 2016 (69).

Pour finir, c'est le patient le premier concerné par sa maladie. Il est donc indispensable de le considérer en l'accompagnant au mieux, en écoutant ses besoins. La demande d'une thérapeutique par les cannabinoïdes a été réalisée par certaines associations de patients atteints de sclérose en plaques mais aussi par des patients

atteints d'autres pathologies. C'est une des raisons pour lesquelles il est important d'approfondir ce sujet.

## 2 – SEP et système endocannabinoïde

### 2.1 – Un système endocannabinoïde impacté chez des patients atteints de SEP

Le lien entre la sclérose en plaques et le système endocannabinoïde est évoqué par plusieurs études. Tout d'abord, certains articles émettent que lors d'une attaque immunitaire dans les maladies neurodégénératives il y aurait une diminution du taux d'endocannabinoïdes. Cela semble être imputé à l'augmentation de la libération des cytokines pro inflammatoires par les lymphocytes T. Cependant, d'autres études disent le contraire. Mais cela implique tout de même qu'il y a une corrélation entre la SEP et le système endocannabinoïde (36, 37). De plus, il semblerait que chez les patients atteints de sclérose en plaques il y ait une altération de l'expression des récepteurs CB1 et CB2. Cela est vrai également dans des modèles in vitro. Il a été démontré que l'utilisation d'agonistes CB1 et d'agonistes CB2 chez des souris atteintes d'une forme d'encéphalite auto-immune expérimentale (EAE) (SEP expérimentale animale) améliorerait la spasticité et les tremblements de ces souris. Cette affirmation fut confirmée par l'administration d'antagonistes de ces récepteurs, où dans ce cas les symptômes se sont aggravés (70).

Plusieurs études précliniques s'entendent sur le fait que les endocannabinoïdes induisent un effet neuroprotecteur, un effet neuromodulateur et immunomodulateur. En effet ils inhibent l'infiltration des lymphocytes T et l'activation de la microglie. De plus ils atténuent les symptômes présentés par les modèles expérimentaux de maladies neurologiques.

## 2.2 – Les actions pouvant être menées sur le système endocannabinoïde

Il existe plusieurs possibilités pour agir sur ce système afin d'activer les récepteurs endocannabinoïdes :

- Des cannabinoïdes exogènes sans effets psychoactifs idéalement, donc qui ne passent pas la barrière hémato encéphalique. Le  $\delta 9$  THC, en se liant à ces récepteurs CB1 et CB2, peut moduler les effets de l'excitation (glutamate) et de l'inhibition (GABA), ce qui entraîne une relaxation musculaire suivie d'une l'amélioration de la spasticité (32). Cependant il induit l'effet psychoactif. Le CBD réduit l'inflammation neuronale, diminue l'activation microgliale et le recrutement de lymphocytes.
- Des molécules qui évitent la dégradation ou la recapture des cannabinoïdes endogène. Une célèbre molécule analgésique a cette particularité. C'est le paracétamol qui est métabolisé par le foie suite à son absorption pour donner le p-aminophénol qui donne lorsqu'il est conjugué avec l'acide arachidonique donne le AM404 (N-arachidonoylaminophénol). L'AM404 est la molécule active qui va agir en tant qu'antalgique, c'est un agoniste indirect du récepteur CB1 qui inhibe la recapture de l'anandamide. Des molécules qui inhibent les enzymes de dégradation des endocannabinoïdes sont en cours d'étude (70). L'inhibition de la recapture de l'anandamide ajouté à une inhibition de sa dégradation par la FAAH améliore les symptômes moteurs et la spasticité de la sclérose en plaques (70).

## **3 – Les mécanismes d'action mis en cause**

### 3.1 – Rôle du récepteur CB2 dans la sclérose en plaques

Les récepteurs CB2, présents sur les lymphocytes T et sur les mastocytes des souris EAE et des patients SEP, ont un rôle d'inhibition de la réponse immunitaire par une inhibition du recrutement des cellules immunitaires sur le site inflammatoire et une diminution de production de cytokines pro-inflammatoires (71). Donc un effet anti-inflammatoire. Effectivement, plusieurs manipulations expérimentales ont été réalisées et les résultats sont en faveur de cette inhibition. L'activation sélective des CB2 sur des lymphocytes T des patients SEP et des souris EAE inhibe la différenciation des lymphocytes CD4 en lymphocytes Th17 impliqués dans les réactions auto-immunes et l'inflammation chronique. Ensuite, la délétion du gène codant pour le récepteur CB2 à la surface des lymphocytes T des souris EAE induit

une prolifération des cytokines pro-inflammatoires et des lymphocytes T ce qui renforce le rôle du récepteur CB2 évoqué au-dessus (70). Enfin, les cannabinoïdes via ce récepteur sont capables de réduire l'intensité des poussées et l'évolution de l'EAE chez les souris (37).

### 3.2 – Physiologie de la douleur

Suite à un stimulus nociceptif, il va y avoir, depuis la zone impactée une transmission du message douloureux jusqu'au cerveau. Cela est possible, tout d'abord grâce à des fibres nerveuses A $\delta$  (douleur bien localisée de type aigue) et C (douleur sourde) qui vont capter ce stimulus par des récepteurs. Le récepteur TRPV 1 est situé au niveau des fibres A $\delta$  du côté périphérique. Elles vont conduire le message jusqu'à la corne postérieure de la moelle épinière pour faire synapse avec un deuxième neurone nociceptif. Ce neurone spinothalamique décusse dans la moelle épinière et monte vers le thalamus. Pour finir, un troisième neurone thalamo-cortical transmet l'information douloureuse du thalamus au cortex où elle sera intégrée. La substance P et le CGRP (peptide relié au gène calcitonine) sont les principales molécules impliquées dans diffusion du message douloureux. Aussi, le glutamate est un neurotransmetteur libéré par les fibres A $\delta$  au niveau de la synapse avec le neurone nociceptif ascendant.

Il existe un contrôle de la douleur. Celui-ci consiste à limiter la perception douloureuse en agissant à différents points du trajet nerveux vu au-dessus. Ces zones vont correspondre notamment aux synapses entre les différentes fibres et neurones. En premier lieu au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière, l'activation des fibres de la sensibilité tactile A $\beta$  (frottement, massage...) va exercer un rôle inhibiteur de la douleur en activant un interneurone inhibiteur de la douleur. C'est le gate control. Ensuite, il a été mis en évidence un contrôle descendant qui inclut la substance grise périaqueducule (enképhalines), le noyau du Raphé magnus, les noyaux paragigantocellulaire et gigantocellulaire (sérotonine) et le locus coeruleus (noradrénaline). Ces structures exercent leur action inhibitrice grâce à des prolongements d'axones qui font synapse avec les voies de transmission douloureuse (72).

### 3.3 – Le mécanisme d'action des cannabinoïdes dans la douleur

Les récepteurs CB1 sont situés sur les voies de la douleur au niveau cérébral (supra spinal) et au niveau périphérique (spinal) (73). Les récepteurs CB1 sont peu denses dans le thalamus mais très denses dans le cortex. On retrouve les récepteurs CB1 dans les structures exprimées au-dessus impliquées dans le contrôle descendant de la douleur notamment le locus coeruleus, le noyau du Raphé Magnus. Les cannabinoïdes agissent en modulant les voies descendantes de la douleur. Aussi au niveau de la moelle épinière, au niveau du ganglion de la racine dorsale. Dans cette partie, les cannabinoïdes diminuent la libération de la substance P (36). De plus, suite à leur action sur le récepteur CB1, ils diminuent l'excitabilité des récepteurs à la douleur en périphérie.

Le CB1 est exprimé sur les neurones à GABA et sur les fibres glutamatergiques. Les cannabinoïdes inhibent la libération du glutamate au niveau spinale.

## 4 – Les symptômes de la SEP sur lesquels les cannabinoïdes peuvent agir

D'après les chapitres précédents (PARTIE I et PARTIE II), il est pertinent d'étudier l'impact des cannabinoïdes dans le traitement de la SEP. Effectivement, on retrouve certaines similitudes entre les symptômes décrits dans la sclérose en plaques et ceux pouvant être traités par les cannabinoïdes.

### 4.1 – Les douleurs

Suite au traitement par du  $\delta^9$ THC à la dose de 15 et 24mg par jour (en fonction de la tolérance individuelle) on a une diminution significative des douleurs VS placebo quand le traitement a été pris à long terme (quatre semaines). Cependant il n'y a pas de significativité pour le traitement à court terme (2 semaines) (74). Une méta-analyse réalisée en 2018 incluant 3161 patients atteints de SEP, note une faible réduction de la douleur chez ces personnes suite à la prise de cannabinoïdes par rapport au groupe placebo. Un groupe d'analystes a évalué plusieurs essais et ont retenu 298 patients. Quatre groupes de patients différents se sont distingués, un groupe traité par du THC seul (91), un autre par du CBD seul (41), un avec du Sativex (196), le dernier avec un

placebo (76). La douleur neuropathique ressentie par ces patients a diminué de 1,6 point sur l'échelle analogique de la douleur, après traitement, tandis que le groupe recevant le placebo n'a pas évoqué de différence après traitement.

Certains patients ont pu diminuer leurs doses d'opiacés prescrites contre les douleurs chroniques (notamment dues à la SEP) grâce au cannabis fumé. De plus cela a limité les effets indésirables.

#### 4.2 – La spasticité

Chez des souris EAE, les cannabinoïdes synthétiques et naturels diminuent significativement la spasticité et l'intensité du tremblement (37).

Suite au traitement par du  $\delta$ 9THC à la dose de 15 et 24mg par jour (en fonction de la tolérance individuelle), on ne note pas de différence significative entre le groupe placebo et le groupe traité au THC (74). Cependant, un tiers des patients traités évoque une faiblesse musculaire, ce qui peut aider dans le traitement de la spasticité. Le traitement semble montrer une efficacité après quatre semaines. Suite à la prise de cannabis, certaines études cliniques évoquent une amélioration de la spasticité et des tremblements chez des patients atteints de sclérose en plaques. Tandis que d'autres patients évoquent une aggravation de leur capacité à rester debout sans bouger (37). Chez seize patients présentant une forme progressive, l'association THC et CBD (pendant vingt semaines) n'a pas permis de diminuer la spasticité. De plus certains patients ont noté une aggravation de leur état fonctionnel (37). Des études récentes faites sur le Sativex ont démontré son efficacité et sa sécurité d'utilisation dans la réduction de la gravité des symptômes associés à la spasticité permettant une amélioration de la capacité fonctionnelle de certains patients (32). La méta-analyse de 2018, abordée au-dessus, évoque une faible amélioration de la spasticité subjective, c'est-à-dire celle évaluée par les patients eux même, suite à la prise de cannabinoïdes. Tandis que pour la spasticité évaluée grâce à l'échelle d'Ashworth les évaluations n'ont montré aucune significativité quant à l'amélioration du score de cette échelle.

#### 4.3 – Les autres symptômes

Il y aurait une faible amélioration sur le dysfonctionnement vésical suite à la prise de cannabinoïdes. Les patients ont exprimé une diminution de leur fatigue plus

significative au bout de quatre semaines de traitement de  $\delta$ 9THC (voie orale à la dose de 15 et 24mg par jour) qu'au bout de deux semaines (74).

D'après une enquête de 1997 sur 112 patients américains et britanniques, 90% des personnes ont signalé que le cannabis était bénéfique pour soulager la spasticité, les tremblements, les douleurs, les troubles de la sensibilité, les angoisses et l'état dépressif (75).

## 5 – Les effets indésirables rapportés par les patients

Suite au traitement par du  $\delta$ 9THC à la dose de 15 et 24mg par jour (en fonction de la tolérance individuelle) : pas d'effet indésirable grave pendant l'étude, les patients se plaignent le plus fréquemment de vertiges, de maux de tête, de somnolence ou encore de fatigue, d'euphorie sans citer le mot « défonce ». Ce dernier effet a été jugé comme effet indésirable important par l'incapacité de certains patients à effectuer des tâches du quotidien. D'autres effets ont été cités par quelques patients tel que la confusion, la désorientation, l'irritabilité. L'effet indésirable fatigue ne peut pas être considéré comme significatif par rapport au groupe placebo. Concernant les effets psychoactifs, certaines études rapportent une adaptation des patients (74). Des étourdissements ont été révélés lors de plusieurs études évaluant le CBD seul, le Sativex mais aussi le THC seul (76). Une méta-analyse a été réalisée impliquant en tout 3161 patients et concernant le dronabinol, un extrait de cannabis, le nabiximol et la nabilone. Les résultats ont montré une plus forte fréquence d'apparition des effets indésirables par rapport au placebo pour la plupart des molécules étudiées. Ce qui paraît logique. Aussi les résultats concernant les effets secondaires graves (décès, susceptibles de mettre la vie en danger et diminution des capacités fonctionnelles) n'ont pas montré de significativité. Les effets rapportés par les patients ne sont pas différents de ceux cités au début de ce paragraphe, en plus on constate une sécheresse buccale et des troubles de la mémoire pour l'extrait de cannabis, le dronabinol et le nabiximol.

Nous pouvons noter qu'il existe également des similitudes entre les effets indésirables dus aux cannabinoïdes et certains effets délétères de la sclérose en plaques. Comme les troubles de la mémoire ou la fatigue. On peut penser que ces symptômes pourront être aggravés par la prise de cannabinoïdes. De même, on sait

qu'une dose trop importante de cannabinoïdes ou une prise sur une période prolongée pourra induire une anxiété, un état dépressif ou de la fatigue. Si les cannabinoïdes sont amenés à être utilisés il est important de bien adapter la prescription à chaque patient, le prescripteur devra étudier le bénéfice par rapport au risque. Cela est nécessaire pour tous les types de patients, sans discrimination d'âge : pour les plus âgés où la mémoire peut faire défaut comme pour les plus jeunes où la fatigue et la perte de mémoire peut être un obstacle au bon déroulement de la vie active professionnelle et personnelle.

# Partie 4 : Expérimentation de l'usage du cannabis thérapeutique en France

## 1 - Introduction

Aujourd'hui, les patients sont amenés à se fournir, en cannabis ou en cannabinoïdes illégalement, via internet. Le problème qui se pose c'est la qualité du produit. Ils n'ont pas accès à la composition précise en principe actif de la substance. Pareillement, d'autres interrogations sont à préciser : y a-t-il des produits toxiques associés pour réduire le prix de la production ? L'expédition, le transport sont-ils fiables ? La conservation des produits finis est-elle encadrée ? La composition est-elle toujours identique d'une fois sur l'autre ? Une étude pour expérimenter l'usage du cannabis en France va être mise en place d'ici quelques mois. Celle-ci permet de mettre à disposition des médicaments de qualité, contrôlés et sécurisés pour les patients concernés par les pathologies sélectionnées par l'étude. Un cadre précis est donné pour permettre aux médecins de prescrire dans les meilleures conditions, avec des directives strictes. Suite aux résultats de cet essai, on pourra dire ou pas si l'usage du cannabis a été bénéfique, et s'il est utile de le généraliser.

## 2 – Pourquoi cette expérimentation ?

Depuis maintenant plusieurs années, les associations de patients sont demandeuses de légalisation du cannabis thérapeutique. Le but est de soulager les symptômes impactant largement sur la qualité de vie, essentiellement les douleurs. Dans les associations de patients, on ne compte pas seulement ceux qui sont concernés par la SEP mais aussi par d'autres pathologies dans lesquelles les douleurs sont non soulagées par les traitements conventionnels. Cette étude permettra aux patients qui se fournissent sur internet d'avoir un produit de qualité avec un suivi médical et à ceux qui n'avaient pas encore testé le produit d'y avoir accès. Les députés en charge du sujet ont aussi fait la demande.

## 3 – Les objectifs

### 3.1 – L'objectif principal

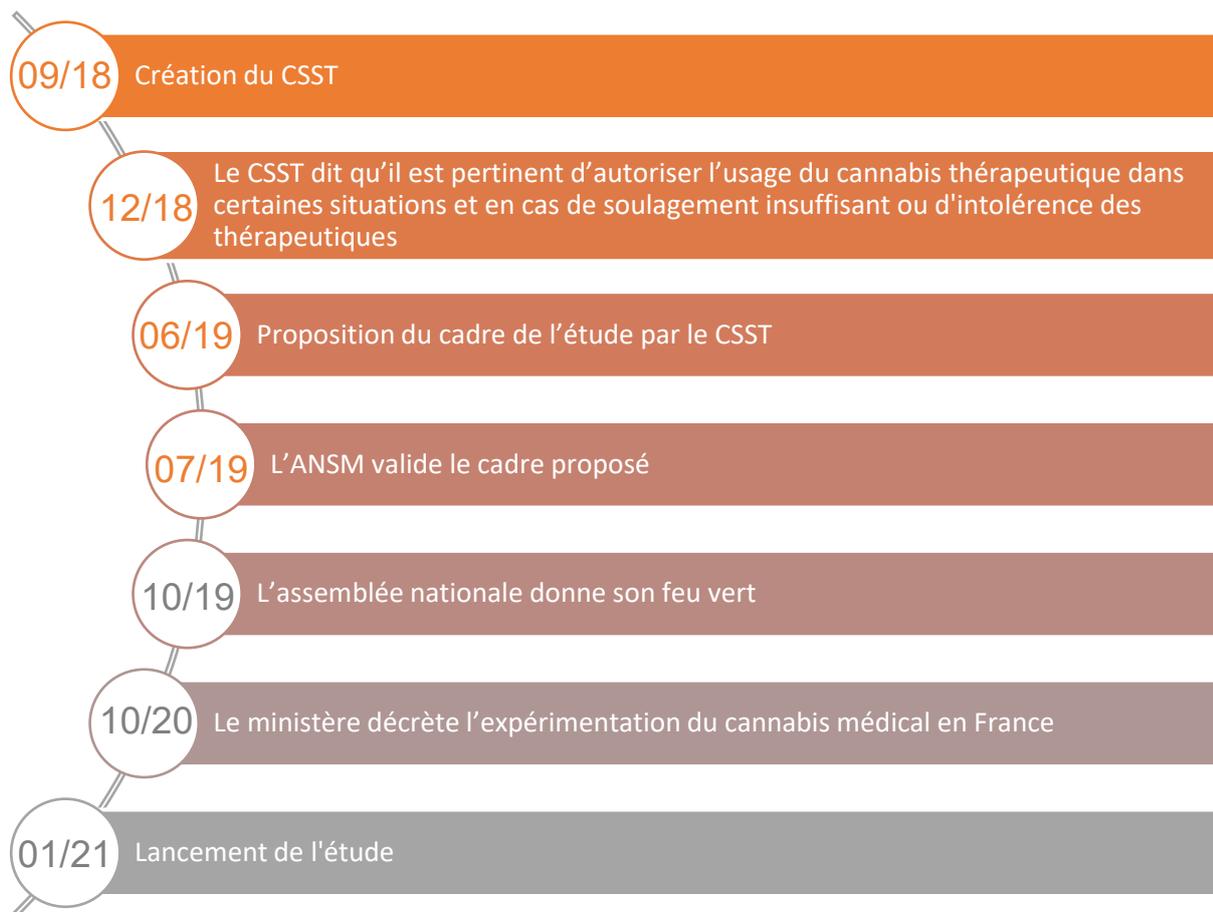
L'objectif principal est l'évaluation de la faisabilité, en conditions réelles, de la prescription par les médecins, de la dispensation par les pharmaciens, de l'approvisionnement des médicaments, également de l'adhésion des patients.

### 3.2 – L'objectif secondaire

L'objectif secondaire concerne le recueil des premières données françaises d'efficacité et de sécurité. Pour ce faire, une expérimentation de l'impact du cannabis et des cannabinoïdes sur certaines pathologies définies, sera effectuée. Si cette opération est concluante, l'enjeu est de mettre à disposition le cannabis thérapeutique assez rapidement.

## 4 – L'autorisation de mise en place de l'étude

Les politiciens ont pris le temps pour permettre la réalisation de cette étude. Son lancement a pris du retard notamment suite à l'épidémie liée à la Covid 19. En effet les dépenses et les préoccupations sanitaires concernaient essentiellement cette nouvelle problématique. J'ai rassemblé les événements sous forme chronologique ci-dessous (Figure n°11).



**Figure n°11** : Chronologie des prises de décisions concernant l'étude en question d'après (55, 81, 82)

**Légende** : CSST = comité scientifique spécialisé temporaire qui a pour rôle « d'évaluer la pertinence et la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France », ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Le commencement de l'étude était normalement prévu pour janvier 2020. Le lancement de l'étude doit se faire au plus tard le 31 Mars 2021.

## 5 – La maquette de l'étude

### 5.1 – La mise en place

L'expérimentation de l'usage du cannabis thérapeutique en France va durer deux ans (Figure n°12) Tout d'abord, il y a une formation des professionnels de santé

concernés par l'étude, de l'information auprès du grand public également un recueil dans lequel sera indiqué les structures volontaires pour mettre en place cette expérimentation. Les formations devraient être disponibles en janvier 2021. Chaque directeur d'hôpital recevra un courrier qui informera de la date de début de l'expérimentation.

## 5.2 – L'inclusion des patients

Ensuite, ces professionnels vont devoir intégrer à l'essai, 3000 patients, sélectionnés dans la population générale. Pour ce faire, des critères d'inclusion ont été établis par le CSST, et sont les suivants :

- Patients de tout âge si le bénéfice est reconnu comme suffisant
- Traitement de dernière intention
- Pas d'efficacité significative des autres traitements usuels, ou résistance aux traitements

Il y a aussi des critères de non inclusion, tel que les femmes enceintes ou allaitantes. C'est la directrice de l'ANSM qui définit la répartition des patients en fonction de l'indication et de la situation clinique.

## 5.3 – Le suivi des patients

Le suivi des patients participants à cette expérimentation va se faire grâce à l'établissement d'un registre national électronique (mis en place par l'ANSM) qui sera alimenté par les médecins et les pharmaciens. L'accès au registre se fait grâce à la carte de professionnel de santé (CPS). Ce dernier permet de recueillir les données de pharmacovigilance (effets indésirables), d'addictovigilance et l'éventuelle efficacité du produit. Les patients reçoivent une attestation d'inscription à ce registre. Un contrôle des patients sera effectué au premier et au troisième mois après la prise du traitement afin d'évaluer la balance bénéfice / tolérance. Si cette balance penche en faveur d'une intolérance au médicament, certains patients pourront alors quitter l'expérimentation ce qui implique que d'autres pourront potentiellement l'intégrer.

Une évaluation neurologique sera mise en place auprès des centres de ressources et de compétences (CRC) SEP. Ces centres regroupent, dans une même

structure, des professionnels de la SEP (neurologues, infirmières, kinésithérapeutes...) dans le but d'améliorer la prise en charge de patients.

Enfin une notice détaillée d'informations et une adresse mail dédiée à l'expérimentation est remise aux patients.

#### 5.4 – L'analyse des données

Les données contenues dans le registre national évoqué au-dessus seront ensuite analysées par un comité scientifique pluridisciplinaire.



Figure n°12 : Schéma résumé des quatre parties de l'étude

## 6 – En pratique

### 6.1 – Les pathologies concernées

Le CSST a sélectionné certaines maladies et situations dans lesquelles il a jugé important et utile d'expérimenter l'usage du cannabis thérapeutique, qui sont : certaines formes d'épilepsies, les douleurs neuropathiques, les situations palliatives, la spasticité douloureuse dans la sclérose en plaques ou dans les autres pathologies du SNC, les effets secondaires de chimiothérapie. On retrouve globalement les pathologies évoquées dans les paragraphes au-dessus, celles qui sont déjà concernées par l'utilisation du cannabis thérapeutique à l'étranger. Dans la SEP, on a évoqué des douleurs neuropathiques donc on a une double indication ici.

### 6.2 – Les formes et dosages utilisés

Pour cette expérimentation, trois formes d'administration sont adoptées :

- Les formes orales : capsules d'huile, solutions buvables, gélules, comprimés.
- Les formes inhalées : fleurs séchées, granulés. Les deux sont à vaporiser et sont administrées grâce à un dispositif de vaporisation.
- Les formes sublinguales ou orales : extraits solubilisés dans une matrice huileuse.

Toutes ces formes sont obtenues à partir de cultures de *Cannabis Sativa* dans lesquelles on peut soit exploiter les inflorescences séchées soit extraire les cannabinoïdes. On peut se douter que le cannabis fumé ne sera pas utilisé car la combustion est jugée trop toxique pour les poumons.

Les prescripteurs auront plusieurs choix pour les formes utilisées mais aussi pour les ratios de THC et CBD à adopter afin que la prise en charge du patient soit optimale (Tableau 5). Les médecins devront prescrire la dose minimale tolérable par le patient pour laquelle une efficacité est visible.

Tableau 5 : Les pourcentages et dosages THC / CBD des spécialités utilisées lors de l'étude d'après (82)

	Fleurs				Huiles et formes orales			
Lots	1.1	2.1	3.1	3.4	1.2 & 1.3	2.2 & 2.3	3.2 & 3.3	3.5 & 3.6
<b>THC</b> <b>et</b> <b>THCA</b>	> 8%	> 5%	< 1%	< 5%	> 5mg/ml	> 5%	< 1mg/ml	< 5mg/ml
<b>CBD</b> <b>et</b> <b>CBDA</b>	< 1%		> 5%	> 5%	< 1mg/ml		> 5mg/ml	> 5mg/ml

Légende :

THC > CBD	} Proportions entre THC et CBD.
THC = CBD	
THC < CBD	

THCA est le précurseur du THC comme le CBDA est le précurseur du CBD (Figure n°9) Les lots sont les différents médicaments (différentes formes et différents dosages) destinés à être mis à disposition des patients, il y en a douze en tout.

### 6.3 – Le conditionnement

Les médicaments à base de cannabis sortent des chaînes de production dans leur conditionnement final destiné au patient. Celui-ci ne devra pas excéder la quantité de traitement prévue pour un mois. Un conditionnement de sept jours est également souhaité par l'ANSM.

### 6.4 – Les précautions d'emploi

On note peu de précautions d'emploi pour l'instant. On sait que l'administration de THC peut entraîner des défauts de perception. C'est pourquoi, pendant tout le temps de l'expérimentation la conduite automobile et l'utilisation de machines sont contre indiquées. Cela permet d'éviter les accidents qui sont souvent nombreux et graves sous médicaments stupéfiants. Pour les femmes en âge de procréer une contraception doit être mise en place.

## 7 – La réglementation

### 7.1 – Les lieux

L'étude impute tout le territoire français. Et sera d'abord réalisée dans les centres hospitaliers de référence des pathologies concernées.

### 7.2 – La prescription

La prescription initiale se fera par des spécialistes volontaires formés\* et exerçant dans les centres de référence. C'est-à-dire les médecins de médecine physique et réadaptative, les médecins des centres d'évaluation de traitement contre la douleur et les neurologues. Le renouvellement sera possible par le médecin traitant une fois le traitement stabilisé, et après accord préalable des deux parties. Lors de la réalisation de la prescription du médicament à base de cannabis thérapeutique, le

prescripteur doit informer et donner au patient une feuille indiquant les effets indésirables, les précautions d'emplois et les contre-indications.

### 7.3 – La dispensation

La dispensation est prévue par les pharmacies à usage intérieur (PUI) et par les pharmacies de ville (ou officines) volontaires et formées\*. Ce qui permettra un meilleur accès pour les patients. Les médicaments en question sont considérés comme stupéfiants, c'est-à-dire que les règles de prescription, de stockage et de dispensation sont celles des stupéfiants. Ils sont gratuits pour les patients participants à l'expérimentation.

\*La formation est obligatoire et se fait en ligne.

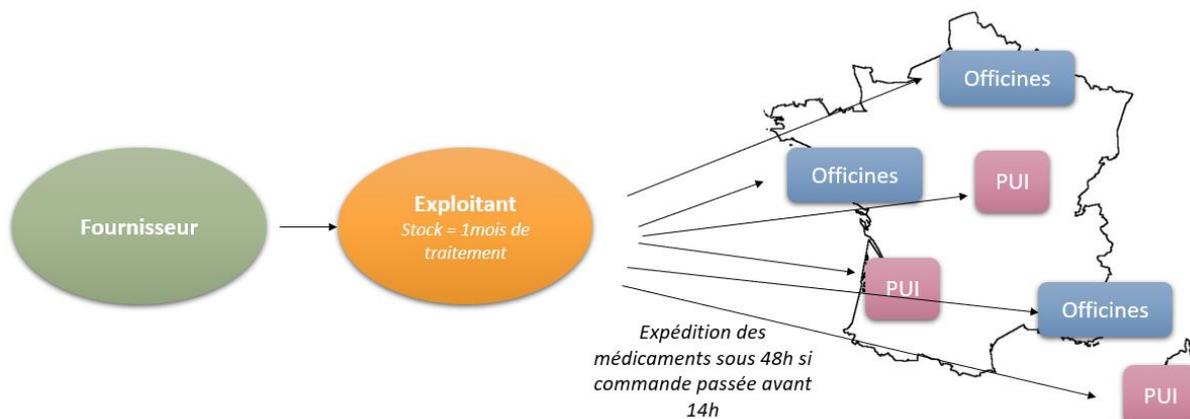
### 7.4 – L'approvisionnement

Etant donné que la production de cannabis sur l'hexagone est interdite par la loi, la France doit faire appel à des entreprises étrangères pour se fournir. Il semblerait que le Portugal et Israël seraient des pays candidats pour la production de cannabis médical. La direction générale de la santé (DGS) établie le cahier des charges pour les fournisseurs étrangers. Ce cahier des charges indique les règles à suivre pour les fournisseurs afin d'obtenir une qualité, une sécurité, une traçabilité, une reproductibilité des produits servant pour l'expérimentation en France. Le cahier des charges précise plusieurs points, comme par exemple :

- La production des médicaments impliqués doit être conforme aux bonnes pratiques de fabrication.
- Deux fournisseurs sont sélectionnés pour la production d'un médicament, un principal et l'autre secondaire en cas de problème d'approvisionnement avec le premier.
- Le producteur doit fournir un certificat d'analyse des matières premières et du produit fini avec les échantillons de médicament.
- L'ANSM se réserve le droit de contrôler au hasard un médicament à base de cannabis durant toute la durée de l'expérimentation

- L'ANSM reçoit du fournisseur toutes les informations et documents relatifs au bon déroulement de l'expérimentation et de tout changement pouvant avoir lieu durant l'expérimentation (sous-traitance, transfert d'activité, assurance, difficultés rencontrées par le fournisseur...)
- La première commande doit être livrée sous 30 jours après la sélection du fournisseur.

Le directeur de l'ANSM établit une liste des entreprises pouvant fournir le produit. (Annexe 3)



**Figure n°13** : Flux des médicaments à base de cannabis lors de l'expérimentation

**Légende** : PUI = pharmacies à usage intérieur. Le fournisseur choisit un exploitant pour distribuer les médicaments aux officines et aux PUI. Les exploitants doivent faire une demande préalable de détention des médicaments à base de cannabis auprès de l'ANSM.

## 7.5 – La production

La production de la matière végétale doit se faire de manière à respecter les bonnes pratiques agricoles. Lors de la fabrication, que ce soit du végétal ou des extraits, doivent être indiqués dans un dossier plusieurs informations relatives au producteur, au fabricant (site de production, de fabrication, adresse...), à la plante (espèce, variété...), aux modes d'obtention (culture, conservation, séchage, type

d'extraction, température...), à la fabrication (excipients, contrôles, solvants utilisés...). Les produits ainsi obtenus seront soumis à des contrôles pour lesquels les critères sont définis dans le cahier des charges. Etant donné que la fiche sur les « inflorescences de *Cannabis sativa* » existe ni dans la pharmacopée\* française ni dans la pharmacopée européenne, les contrôles pourront se faire grâce aux pharmacopées allemande, hollandaise et suisse. La pharmacopée européenne ne contient que la monographie « drogues végétale » sur laquelle peut s'appuyer le fabricant. Le cahier de charge autorise également le fabricant à se baser sur des spécifications propres.

\*La pharmacopée est un ouvrage réglementaire et opposable rassemblant les monographies des matières premières ou préparations entrant dans la composition des médicaments. C'est un référentiel regroupant les méthodes d'analyses afin d'assurer le contrôle de celles-ci.

## 8 – Commentaires

### 8.1 – Les atouts

#### 8.1.1 – Une qualité de mise en place

Cette expérimentation s'inscrit dans un cadre strictement défini par des règles établies par des professionnels de la santé, des responsables de la sécurité du médicament encadrée par des lois. On retrouve une volonté de respect des bonnes pratiques de fabrication avec des exigences de traçabilité, de contrôle des produits dans un soucis de qualité et de sécurité. De plus l'ANSM exige main mise sur tous les procédés qui vont du choix des producteurs, fournisseurs, exploitants au contrôle du produit fini. Enfin, l'expérimentation est réalisée en conditions réelles.

#### 8.1.2 – La prise en charge des patients

Du côté des professionnels de santé sur le terrain, l'expérimentation est proposée sur la base du volontariat. Cela implique que les médecins, pharmaciens soient motivés. De plus une formation est disponible et obligatoire pour ces derniers afin qu'ils puissent être à l'aise et confiants pendant l'étude. Comme dit dans le

paragraphe au-dessus un cadre strict est défini préalablement, en effet il y a peu d'indications et de situations cliniques précises dans lesquelles le cannabis médical peut être utilisé. Cela permet d'orienter les médecins dans leur prescription et dans la sélection des patients, afin d'éviter certaines confusions au risque de perdre les prescripteurs. Au début pour orienter les patients, un annuaire de référencement des centres de soins, médecins et pharmacies volontaires va être établi. En rassemblant ces informations nous pouvons dire qu'une prise en charge optimale des patients est à prévoir par ces professionnels.

## 8.2 – L'interprétation des résultats et les biais probables

La méthode d'analyse des résultats n'a pas encore été décrite. Cependant les objectifs de l'expérimentation sont connus : analyse de la tolérance, de l'efficacité et de la faisabilité. On se doute que ce sont ces trois directions qui seront prises lors de l'examen des résultats.

### 8.2.1 – Des résultats pouvant être influencés

Beaucoup de données concernant l'effet du cannabis et des cannabinoïdes sur le corps humain sont disponibles. Notamment, celles provenant des pays utilisant déjà le cannabis médical. Bien que les systèmes de santé et les formes de cannabis médical mises à disposition diffèrent selon les pays, on peut supposer que les données de tolérance et d'efficacité, seront semblables. Il faudra, dans ce cas, être vigilant sur le fait que l'interprétation de ces résultats ne soit pas influencée par les données déjà disponibles des autres pays. De même, pour l'instant, il semble que le comité scientifique pluridisciplinaire qui évalue l'expérimentation soit le même que celui qui met en place cette dernière. Il faudra faire attention à ce que ce comité n'influence pas involontairement les résultats de manière positive par envie que l'expérimentation soit un succès.

### 8.2.2 – L'analyse de l'efficacité

On ne connaît pas encore les critères selon lesquels l'évaluation de l'efficacité va se faire (critères cliniques, biologiques ?).

Dans cette étude en conditions réelles, on remarque que l'utilisation de médicament placebo n'est pas envisagée. Or on sait que l'effet placebo tient une place importante dans l'efficacité du médicament. Les éléments recueillis concernant l'efficacité risquent d'être biaisés par cet effet. Ainsi on n'aura pas le réel effet apporté par le principe actif seul. Bien que cela se passe comme ça en conditions réelles, c'est une donnée à prendre en compte. On rappelle que l'efficacité est un objectif secondaire, de plus ce n'est pas un essai clinique mais une expérimentation.

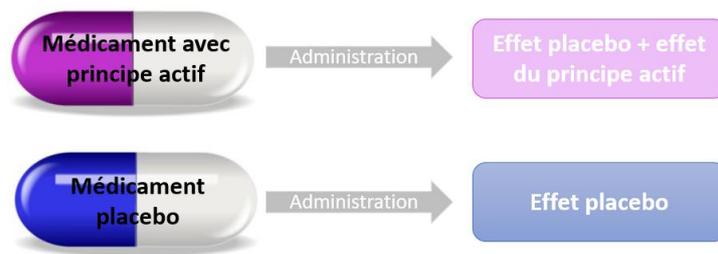


Figure n°14 : Illustration de l'effet placebo VS l'effet du principe actif.

Légende : pour pouvoir apprécier l'effet du principe actif, il faut comparer l'effet suite à la prise du médicament avec principe actif à l'effet suite à la prise du médicament placebo. Effet placebo : le seul fait de prendre un médicament entraîne un effet (qu'il y ait un principe actif à l'intérieur ou non)

Ensuite, on ne pourra pas comparer l'efficacité de toutes les diverses formes d'administration entre elles. Tout d'abord, elles ont des biodisponibilités différentes par exemple, les formes inhalées ont une meilleure biodisponibilité que les formes orales. On pourra donc comparer soit les formes différentes qui ont le même dosage en principe actif entre elles, soit comparer des dosages différents avec la même forme. Car si on change plusieurs paramètres en même temps on ne peut pas savoir lequel influe sur l'efficacité. Aussi certains patients vont préférer certaines formes à d'autres ce qui conditionne l'observance du traitement et donc l'efficacité.

### 8.2.3 – L'analyse de la tolérance

Concernant l'étude de la tolérance, on peut dire qu'elle se fait dans les mêmes conditions que pour un médicament quelconque après sa mise sur le marché.

Seulement, une attention particulière sera portée car c'est une expérimentation pour laquelle on veut récolter des données. Cela implique que les effets indésirables soient bien déclarés par les patients. Ensuite il faudra bien mesurer l'imputabilité des effets secondaires au médicament. Effectivement si le patient est amené à prendre d'autres traitements ou à en arrêter certains, à changer ces comportements de vie (alimentation, activité sportive...) des effets sans rapport avec la prise du médicament à base de cannabinoïdes peuvent apparaître. Ce qui peut biaiser les résultats.

#### 8.2.4 – L'analyse de la faisabilité

La faisabilité est l'objectif premier de cette expérimentation. L'évaluation de cette dernière commence dès maintenant et se terminera à la fin de l'étude. En effet elle concerne toute la logistique de l'expérimentation : l'établissement du cahier des charge, les lois mises en place, le choix des fournisseurs, la fabrication, la culture de *Cannabis sativa*, la prescription, la dispensation, l'acceptation par les patients.

Pour finir cette expérimentation est une première en France. Le but est de récolter de nouvelles données françaises.

# Conclusion

L'utilisation des cannabinoïdes dans la spasticité, peut avoir un intérêt pour certains patients, sans oublier que le traitement de la spasticité dans la SEP n'est pas systématique. Si elle n'altère pas la qualité de vie du patient il conviendra de ne pas la traiter par cannabinoïdes comme pour les autres traitements conventionnels au risque d'empirer les symptômes présentés par les patients. En ce qui concerne le traitement des douleurs des patients atteints de SEP, les cannabinoïdes se sont avérés efficaces pour les réduire, même si l'action antalgique n'est pas complète. Aussi ils participeraient à réduire l'inflammation présente dans la SEP.

Le système endocannabinoïde agit sur énormément de fonctions, ce qui implique une multitude de réponses suite à l'activation des récepteurs de ce système. Donc des effets indésirables divers mais souvent peu graves. L'association du CBD au THC permettrait de contrer les effets indésirables du THC seul, notamment l'effet psychoactif. Le Sativex est non invasif par rapport à certaines thérapies qui impliquent des injections. L'utilisation de la voie orale présente un avantage car elle est non douloureuse et pratique pour le patient.

Le cannabis a un faible pouvoir addictogène contrairement à de nombreuses autres substances comme le tabac, les opiacés (morphine, héroïne par exemple), l'alcool, etc. La dépendance physique et la dépendance psychique sont peu marquées suite à la prise de cette substance. Cependant il existe tout de même des addictions à ce produit (85).

L'utilisation du cannabis thérapeutique ou des cannabinoïdes devra se faire dans des conditions strictes, pour des patients bien définis. Il ne remplace en aucun cas les thérapies conventionnelles, il vient s'ajouter à celles-ci. En effet ce ne sont pas des thérapies miracles. Mais elles peuvent aider certains. Aussi, il faudra prescrire la plus faible dose efficace.

L'expérimentation française permettra de recueillir des données quant à l'utilisation de ces produits. Et, peut-être d'envisager une utilisation plus large des cannabinoïdes.

# Bibliographie

[1] Richard D, Senon J.L. Le cannabis. Toxibase. [Internet] 1995 ; [cité 13 septembre 2019] ; 1-25. Disponible sur : [http://www.cirddalsace.fr/docs/revue\\_toxibase/pdf/dossier\\_cannabis\\_1995.pdf](http://www.cirddalsace.fr/docs/revue_toxibase/pdf/dossier_cannabis_1995.pdf)

[2] Arveiller J. Le cannabis en France au XIXe siècle : une histoire médicale. L'évolution psychiatrique. 2013 ; 78(3):451-484. <http://dx.doi.org/10.1016/j.evopsy.2013.06.004>

[3] A. Levinsohna E, P. Hillb K. Clinical uses of cannabis and cannabinoids in the United States. Journal of the Neurological Sciences. 2020;411:116717. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116717>

[4] Vidal. Commercialisation bloquée de Sativex : les patients experts SEP interpellent Marisol Touraine [Internet]. 2015. [cité 7 février 2020]. Disponible sur : [https://www.vidal.fr/actualites/18759/commercialisation\\_bloquee\\_de\\_sativex\\_les\\_patients\\_experts\\_sep\\_interpellent\\_marisol\\_touraine/](https://www.vidal.fr/actualites/18759/commercialisation_bloquee_de_sativex_les_patients_experts_sep_interpellent_marisol_touraine/)

[5] Vidal. Cannabis thérapeutique : vers une expérimentation de l'usage dans 5 indications. [Internet]. 2019 [cité 11 octobre 2019]. Disponible sur : [https://www.vidal.fr/actualites/23604/cannabis\\_therapeutique\\_vers\\_une\\_experimentation\\_de\\_l\\_usage\\_dans\\_5\\_indications/](https://www.vidal.fr/actualites/23604/cannabis_therapeutique_vers_une_experimentation_de_l_usage_dans_5_indications/)

[6] Collège des enseignants de neurologie. Sclérose en plaques. [Internet]. 2018 [cité 10 décembre 2020]. Disponible sur : <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle/sclerose-plaques>

[7] INSERM. Sclérose en plaques. [Internet]. 2020 [cité 10 janvier 2020]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/sclerose-en-plaques-sep>

[8] ARSEP. Définition et chiffres. [Internet]. Disponible sur : <https://www.arsep.org/fr/168-d%C3%A9finition-et-chiffres.html>

[9] F. Baird J, M. Sandroff B, W. Motl R. Therapies for mobility disability in persons with multiple sclerosis. [Internet]. Expert Rev Neurother. 2018;18(6):493–502. <http://doi:10.1080/14737175.2018.1478289>

[10] Doshi A, Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. Clinical Medicine. 2017;17(6):530–536. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-6-530>

- [11] Syed Ijlal A, Kashif A, Amna G, Syeda Sana S, Syeda Beenish B. Risk of Multiple Sclerosis in Epstein–Barr Virus Infection. *Cureus*. 2019 ;11(9):e5699 <http://doi:10.7759/5699>
- [12] Mokry LE, Ross S, Ahmad OS, Forgetta V, Smith GD, Leong A, Leong A, et al. Vitamin D and Risk of Multiple Sclerosis : A Mendelian Randomization Study. *Plos Med*. 2015 ;12(8):e1001866. doi:10.1371/ journal.pmed.1001866
- [13] Créange A, Defelve L, Zuber M. Collège des enseignants de neurologie. 4e ed, Elsevier Masson SAS ; 2016, item 102 UE4.
- [14] Danziger N, Alamowitch S. Neurologie. 12e ed actualisée, Medline edition, 2019-2020, item 102 UE4.
- [15] Bertrand A, Epelbaum S, Denier C, Neurologie. 4e ed, Elsevier Masson, 2017, item 102 UE4.
- [16] F Koziol L , Budding D, Andreasen N, D'Arrigo S, Bulgheroni S, Imamizu H, et al. The Cerebellum's Role in Movement and Cognition. *The cerebellum*. 2014 ;13 :151-177 doi:10.1007/s12311-013-0511-x
- [17] ARSEP. Immunologie et sclérose en plaques [internet] 2017 [cité 10 janvier 2020]. Disponible sur : [https://www.arsep.org/library/media/other/la\\_lettre\\_trimestrielle/Dossiers%20complet s/Lettre-96-texte-complet-Immunit%C3%A9-et-SEP-fev-2017.pdf](https://www.arsep.org/library/media/other/la_lettre_trimestrielle/Dossiers%20complet s/Lettre-96-texte-complet-Immunit%C3%A9-et-SEP-fev-2017.pdf)
- [18] France sabex. Sclérose en plaques – physiopathologie [Internet]. 2017 [cité 16 janvier 2020] Disponible sur : <https://www.youtube.com/watch?v=5spQFXJYPFw>
- [19] Vukusic S. Sclérose en plaques : physiopathologie [Internet]. 2017–2018 [cité 8 avril 2020]. Disponible sur : <https://mediacenter.univ-lyon1.fr/videos/?video=MEDIA170405151631111&autostart=true>
- [20] ARSEP. Les symptômes de la sclérose en plaques. [Internet]. 2020 [cité 6 mars 2020]. Disponible sur : <https://www.arsep.org/fr/170-symptomes%20et%20pouss%C3%A9e.html>
- [21] Britze J, Lautrup Frederiksen J. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Eye*. 2018 ;32:884-888. <http://doi.org/10.1038/s41433-017-0010-2>
- [22] Heesen C, Böhm J, Reich C, Kasper J, Goebel M, Gold SM. Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis : gait and visual function are the most valuable. *Multiple sclerosis*. 2008 ;14(7):988-991. <https://doi.org/10.1177/1352458508088916>

- [23] Bensmaila D, Vermerschb P. Épidémiologie et évaluation clinique de la spasticité dans la sclérose en plaques. 2012 ;168(3) :45-50. [https://doi.org/10.1016/S0035-3787\(12\)70046-2](https://doi.org/10.1016/S0035-3787(12)70046-2)
- [24] Vukovic S. Sclérose en plaques : symptômes, évolution et diagnostic [Internet]. 2017-2018. [cité 8 avril 2020]. Disponible sur : <https://mediacenter.univ-lyon1.fr/videos/?video=MEDIA170405153344094&autostart=true>
- [25] SEPOURVOUS. Episode 3 : les troubles sensitifs – sclérose en plaques [Internet]. 2014 [cité 30 octobre 2019]. Disponible sur : <https://www.youtube.com/watch?v=8V9c6ASZWaE>
- [26] Borgel F. Douleur et sclérose en plaques au stade précoce. Revue neurologique. 2009 ; 165(4) S129 – S134. [https://doi.org/10.1016/S0035-3787\(09\)72124-1](https://doi.org/10.1016/S0035-3787(09)72124-1)
- [27] Truini A, Barbanti P, Pozzilli C, Cruccu G. A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis. J Neurol. 2013. 260 : 351–367. doi10.1007/s00415-012-6579-2
- [28] SEPOURVOUS. Episode 6 : la douleur – sclérose en plaques [Internet]. 2014 [cité 30 octobre 2019] Disponible sur : <https://www.youtube.com/watch?v=Hx3AeSocMzE&t=45s>
- [29] Ameli. Le traitement de la sclérose en plaques [Internet]. 2020 [cité 19 mai 2020] Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/sclerose-en-plaques/traitement>
- [30] eVidal. [Internet]. [cité 19 mai 2020] Disponible sur : [https://evidal-vidal-fr.budistant.univ-nantes.fr/reco/details/2712/sclerose\\_en\\_plaques/prise\\_en\\_charge](https://evidal-vidal-fr.budistant.univ-nantes.fr/reco/details/2712/sclerose_en_plaques/prise_en_charge)
- [31] Vukovic S. Sclérose en plaques : traitement et prise en charge globale [Internet]. 2017-2018 [cité 8 avril 2020]. Disponible sur : <https://mediacenter.univ-lyon1.fr/videos/?video=MEDIA170405161221612&autostart=true>
- [32] Giacoppo S, Bramanti P, Mazzon E. Sativex in the management of multiple sclerosis-related spasticity : An overview of the last decade of clinical evaluation. MS and Related Disorders. 2017 ;17 : 22–3. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.06.015>
- [33] Gaborit B, Andreelli F. Le système endocannabinoïde : de la physiologie aux potentialités thérapeutiques. Sang Thrombose Vaisseaux. 2008 ; 20(3): 129–36. doi : 10.1684/stv.2008.0259

- [34] Fezza F, Bari M, Florio R, Talamonti E, Feole M et Maccarrone M. Endocannabinoïdes, composés apparentés et leurs voies métaboliques. *Molécules*. 2014 ;19(11) :17078–17106. <https://doi.org/10.3390/molecules191117078>
- [35] Hungund BL. Drinking during pregnancy: Potential role of endocannabinoid signaling in fetal alcohol effects. *World J Neurol*. 2017 ;7(1): 1–5 doi : 10.5316/wjn.v7.i1.1
- [36] Venance L, Maldonado R and Manzoni O. Le système endocannabinoïde central. *M/S : médecine sciences*. [Internet] janvier 2004 ; [cité 14 décembre 2019] ; 20(1): 45–53. Disponible sur : <https://id.erudit.org/iderudit/007520ar>
- [37] Derkinderen P, Delettre D. Cannabis et neurologie. *La Lettre du Neurologue*. [Internet]. Nov 2002 ; [cité 15 octobre 2019] ; 9(6) 327–330. Disponible sur : <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/5873.pdf>
- [38] Alvarez JC, Pape E, Grassin-Delylea S, Knapp A. Cannabinoïdes de synthèse : aspects pharmacologiques. *Société franç. de tox. anal. et clin*. 2015;27(1): 23–32 <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxac.2014.09.054>
- [39] Sain et naturel. Comment supprimer vos émotions négatives liées à certains souvenirs. [Internet] 2017 [cité 14 décembre 2019]. Disponible sur : <https://sain-et-naturel.ouest-france.fr/des-scientifiques-ont-decouvert-comment-supprimer-vos-emotions-negatives-liees-a-certains-souvenirs.html>
- [40] Lauwagie S, Stern E, Millet R, Depreux P. Cannabinoïdes et pharmacologie des récepteurs aux cannabinoïdes. *La Lettre du Pharmacologue*. [Internet] juil aout sept 2006 ; [cité 7 février 2020] ; 20(3): 68–78. Disponible sur : <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/12567.pdf>
- [41] Woodhams SG, Chapman V, Finn DP, Hohmann AG, and Neugebauer V. The Cannabinoid System and Pain. *Neuropharmacology*. 2017 ;124:105–120. doi:10.1016/j.neuropharm.2017.06.015.
- [42] Fabresse N, Becam J, Carrara L, Descoeur J, Di Mario M, Drevin G et al. Cannabinoïdes et thérapeutique. *Société franç. de tox. anal. et clin*. 2019 ;31(3): 153–172. <https://doi.org/10.1016/j.toxac.2019.06.002>
- [43] Ross RA. Anandamide and vanilloid TRPV1 receptors. *British Journ. of Pharmacology*. 2003 ;140: 790–801. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705467>

- [44] Storozhuk MV, and Zholos AV. TRP Channels as Novel Targets for Endogenous Ligands : Focus on Endocannabinoids and Nociceptive Signalling. *Current Neuropharmacology*. 2018 ;16(2): 137–150. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170424120802>
- [45] Gervois P et Fruchart JC. PPAR $\gamma$  : un récepteur nucléaire majeur de l'adipogenèse M/S. 2003 ;19(1): 20–22. doi: 10.1051/medsci/200319120.
- [46] Van Raalte DH, Li M, Pritchard PH, Wasan KM. Récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR) - $\alpha$ : une cible pharmacologique avec un avenir prometteur. *Pharm Res*. 2004; 21 (9):1531–1538. doi: 10.1023 / b: pham.0000041444.06122.8d.
- [47] Migrenne S, Magnan C. Rôle physiologiques des endocannabinoïdes dans le contrôle de l'homéostasie énergétique. *Cah. Nutr. Diét.* 2006 ;41(4) : 217–223. [https://doi.org/10.1016/S0007-9960\(06\)70630-7](https://doi.org/10.1016/S0007-9960(06)70630-7)
- [48] Castel P, Simon P, Barbier M, Sunyach C, Tassistro V, Manzoni O et al. Focus sur le système endocannabinoïde et la reprotoxicité du cannabis chez la femme à l'heure du débat sur sa dépénalisation en France. *Gyné. Obst. Fertilité & Sénologie*. 2020 ; 48(4) : 384–392. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2020.01.024>
- [49] Giroud C, Bollmann M, Thomas A, Mangin P, Favrat B. Consommation de cannabis : quels sont les risques ? *Soc. franç. de tox. anal.* 2008 ; 20(4): 183–205. 10.1051/ata/2009021
- [50] Paschoud AS, Broers B. Cannabinoïdes et douleurs au cabinet. *Primary and Hospital Care*. [Internet]. 2018 ; [cité ç avril 2020] ;18(9) : 156–158 Disponible sur : <http://archive-ouverte.unige.ch/unige:105780>
- [51] Grotenhermen F. Le cannabis en médecine. [Internet]. 2009. [cité 13 septembre 2019]. Disponible sur : [https://www.cannabis-med.org/french/cannabis\\_en\\_medecine.pdf](https://www.cannabis-med.org/french/cannabis_en_medecine.pdf)
- [52] Izzo AA, Borrelli F, Capasso R, Di Marzo V and Mechoulam R. Les Phytocannabinoïdes non-psychotropes : les nouvelles Opportunités d'une plante ancienne. *Cell*. [Internet] 2009 ; [cité 15 avril 2020].
- [53] Cittia C, Braghiroli D, Vandelli MA, Cannazza G. Pharmaceutical and biomedical analysis of cannabinoids : A criticalreview. *J. of Phar. and Biomed. Analysis*. 2018 ;147 565–579. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2017.06.003>

- [54] Baker D, Jackson SJ and Pryce G. Cannabinoid control of neuroinflammation related to multiple sclerosis. *British J. of Pharmacology*. 2007 ;152, 649–654. doi : 10.1038/sj.bjp.0707483
- [55] Authier N, Richard N et al. Comité scientifique spécialisé temporaire « évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France ». 2018
- [56] HAS. Commission de la transparence. [Internet]. 2014. [cité 11 mars 2020]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13520\\_SATIVEX\\_Ins\\_Avis2post-audition\\_CT13520.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13520_SATIVEX_Ins_Avis2post-audition_CT13520.pdf)
- [57] Grotenhermen F. Le CBD un cannabinoïde au vaste potentiel thérapeutique. Allemagne : Solanacée ; 2018.
- [58] Société française du glaucome. Le cannabis pour soigner le glaucome ? [Internet]. 2014. [cité le 11 mars 2020]. Disponible sur : <https://www.leglaucome.fr/2014/le-cannabis-pour-soigner-le-glaucome/>
- [59] Korsia-Meffre S. Cannabis thérapeutique : vers une expérimentation de l'usage dans 5 indications. [Internet]. 2019 [cité 11 mars 2020]. Disponible sur : [https://evidal-vidal-fr.budistant.univ-nantes.fr/actualites/details/23604-cannabis\\_therapeutique\\_vers\\_une\\_experimentation\\_de\\_l\\_usage\\_dans\\_5\\_indications.html](https://evidal-vidal-fr.budistant.univ-nantes.fr/actualites/details/23604-cannabis_therapeutique_vers_une_experimentation_de_l_usage_dans_5_indications.html)
- [60] Aizpurua-Olaizola O, Omar J, Navarro P, Olivares M, Etxebarria N, Usobiaga A. Identification and quantification of cannabinoids in *Cannabis sativa* L. plants by high performance liquid chromatography-mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2014 ; 406 : 7549–7560. doi : 10.1007/s00216-014-8177-x
- [61] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Jönsson B. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 ; 77:918–926. doi : 10.1136/jnnp.2006.090365
- [62] McCrone P, Heslin M, Knapp M, Bull P, Thompson A. La sclérose en plaques au Royaume-Uni : utilisation des services, coûts, qualité de vie et handicap. *Pharmacoéconomie*. 2008 ; 26 (10) : 847-60. doi: 10.2165 / 00019053-200826100-00005.
- [63] Rotstein Z, Hazan R, Barak Y, Achiron A. Perspectives des soins de santé liés à la sclérose en plaques : une attention particulière portée aux coûts de la sclérose en plaques. *Affiliations développer PMID*. 2006 ; 5, (8) : 511-516. doi : 10.1016 / j.autrev.2006.02.001
- [64] Thompson AJ. A much-needed focus on progression in multiple sclerosis. *The lancet neurology*. 2006 ; 14 (2). doi : 10.1016/S1474-4422(14)70330-8

[65] Borgel F, Brudon F, de Seze J, Gury C. Facteurs d'adhésion aux traitements immunomodulateurs des patients atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente. *Revue neurologique*. 2007; 163(4) : 178–179. [https://doi.org/10.1016/S0035-3787\(07\)90838-3](https://doi.org/10.1016/S0035-3787(07)90838-3)

[66] Mekies C, Coustans M, Bourhis Y, Bourée S, Nouet S, Debouverie M. Facteurs associés à l'acceptance d'un traitement par interféron -1a intramusculaire chez des patients souffrants de sclérose en plaques : résultats de l'étude ADOPTÉ C. *Revue neurologique*. 2017 ;173 (2) : S123-S124 <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.01.215>

[67] Heinzlef O, Monteil-Roch I. Traitements médicamenteux de la spasticité dans la sclérose en plaques. *Revue neurologique*. 2012 ; 168. S62 – S68. doi : 10.1016/S0035-3787(12)70049-8

[68] Brochet B. Les douleurs au cours de la sclérose en plaques. *Doul. et Analg.* [Internet] 2003 [cité 10 janvier 2021]; 4, 213-219. Disponible sur : <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/BF03014223.pdf>

[69] Laurent B. Pourquoi s'intéresser à la douleur des pathologies neurologiques dégénératives ? *Douleur analg.* 2017 ; 30:1-2. doi 10.1007/s11724-017-0484-5

[70] Chiurchiù V, Van der Stelt M, Centonzed D, Maccarrone M. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation in multiple sclerosis : Clues for other neuroinflammatory diseases. *Progress in neurobiology*. 2018 ;160 : 82–100. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2017.10.007>

[71] Conrath M, Fischer J, Salio C, Franzoni MF et Doly S. Vanilloïdes, cannabinoïdes et nociception : aspects anatomiques. *Doul. et Analg.* [Internet] 2001 [cité 7 décembre 2020] ; 14 : 181-192.

[72] Calvino B. Neuromodulation-neurostimulation : physiopathologie de la douleur et cibles neurochirurgicales *Douleurs Évaluation - Diagnostic – Traitement*. 2011 ;12 : 224—233. 10.1016/j.douler.2011.07.008

[73] Beaulieu P. *Pharmacologie de la douleur*. Les presses de l'université de Montréal, 2005, pages 137, 138, 148.

[74] Van Amerongen G, Kanhai K, Catrien Baakman A, Heuberger J, Klaassen E, L. Beumer T, et al. Effects on spasticity and neuropathic pain an oral formulation tetrahydrocannabinol in patients with progressive multiple sclerosis. *Clinical Therapeutics*. 2017 ; 40(9). <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.01.016>

- [75] Consroe P, Musty R, Rein J, Tillery W, Pertwee R. The Perceived Effects of Smoked Cannabis on Patients with Multiple Sclerosis. *Eur Neurol.* 1997; 38: 44–48. <https://doi.org/10.1159/000112901>
- [76] Iskedjian M, Bereza B, Gordon A, Piwko C, Einarson TR. Meta-analysis of cannabis based treatments for neuropathic and multiple sclerosis-related pain. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23(1):17-24. <https://doi.org/10.1185/030079906X158066>
- [77] Le monde. L'expérimentation du cannabis thérapeutique officiellement autorisée en France. [Internet] 2019 [cité 12 octobre 2020]. Disponible sur : [https://www.lemonde.fr/societe/article/2019/07/11/le-cannabis-therapeutique-pourra-etre-experimente-en-france\\_5488083\\_3224.html](https://www.lemonde.fr/societe/article/2019/07/11/le-cannabis-therapeutique-pourra-etre-experimente-en-france_5488083_3224.html)
- [78] Le monde. Cannabis médical : la première expérimentation aura lieu dès 2020 en France. [Internet]. 2019 [cité 12 octobre 2020]. Disponible sur : [https://www.lemonde.fr/sante/article/2019/10/25/cannabis-therapeutique-l-assemblee-autorise-une-experimentation\\_6016858\\_1651302.html](https://www.lemonde.fr/sante/article/2019/10/25/cannabis-therapeutique-l-assemblee-autorise-une-experimentation_6016858_1651302.html)
- [79] Libération. Cannabis : drapeau vert pour le thérapeutique. [Internet] 2020 [cité 12 octobre 2020]. Disponible sur : [https://www.liberation.fr/france/2020/10/09/cannabis-drapeau-vert-pour-le-therapeutique\\_1801891](https://www.liberation.fr/france/2020/10/09/cannabis-drapeau-vert-pour-le-therapeutique_1801891)
- [80] 20 minutes. Cannabis médical : les premières expérimentations avant mars 2021. [Internet] 2020 [cité 13 octobre 2020] <https://www.20minutes.fr/sante/2882423-20201011-cannabis-medical-premieres-experimentations-france-avant-mars-2021>
- [81] Service public. Cannabis thérapeutique : les premières expérimentations peuvent commencer. [Internet]. 2020 [cité 19 octobre 2020]. Disponible sur : <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A14362>
- [82] Journal officiel de la république française. Arrêté du 16 octobre 2020 fixant les spécifications des médicaments à base de cannabis utilisés pendant l'expérimentation. Texte 30. [Internet]. 16 octobre 2020. [cité 20 octobre 2020]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042434518?r=Oo2sCCguyc>
- [83] CSST « évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France ». Cannabis à visée thérapeutique : projet d'expérimentation. Juin 2019.
- [84] Journal officiel de la république française. Décret no 2020-1230 du 7 octobre 2020 relatif à l'expérimentation de l'usage médical du cannabis. [Internet] 7 octobre 2020. [cité 19 octobre 2020]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000042410284/>
- [85] INRS. Addictions : alcool, tabac, drogues... [Internet] 2018 [cité 20 janvier 2021] Disponible sur : <https://www.inrs.fr/risques/addictions/donnees-generales.html>

[86] ANSM. Interactions médicamenteuses et cytochromes. [Internet]. 2020. [cité 7 octobre 2020]. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1#](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1#)

[87] ANSM. Décision du 25/01/2021 fixant la liste des entreprises retenues... [Internet] 2021. [cité 03/03/2021] Disponible sur : <https://www.ansm.sante.fr/Decisions/Experimentation-Cannabis-a-usage-medical-Experimentation-du-cannabis-a-usage-medical/Decision-du-25-01-2021-fixant-la-liste-des-entreprises-retenues-pour-fournir-et-distribuer-a-titre-gratuit-les-medicaments-a-base-de-cannabis-dans-le-cadre-de-l-experimentation-prevue-a-l-article-43-de-la-loi-n-2019-1446-du-24-decembre-2019-de-financement-de-la-securite-sociale-pour-2020>

# Liste des figures

<i>Figure n°1: IRM cérébrale en séquence FLAIR d'un patient atteint de sclérose en plaque, les plaques apparaissent en hypersignal, d'après (6).</i>	10
<i>Figure n°2 : Répartition géographique française des cas de sclérose en plaques au 22 avril 2020, d'après (8).</i>	11
<i>Figure n°3 : Passage des lymphocytes à travers la barrière hématoencéphalique, d'après (19).</i>	13
<i>Figure n°4 : Mode évolutif de la SEP en fonction du temps, d'après (13, 14).</i>	14
<i>Figure n°5 : Structure de l'acide arachidonique et des endocannabinoïdes (35).</i>	23
<i>Figure n°6 : Localisation et rôle principal des structures évoquées au-dessus, d'après (39).</i>	25
<i>Figure n°7 : Un potentiel d'action : mesure du potentiel de membrane en fonction du temps.</i>	27
<i>Figure n°8 : Voies de signalisations intracellulaires suite à l'activation des récepteurs CB1 et CB2 (47).</i>	29
<i>Figure n°9 : Biosynthèse du THC et du CBD (53).</i>	32
<i>Figure n°10 : Structure des principaux phytocannabinoïdes (53).</i>	33
<i>Figure n°11 : Chronologie des prises de décisions concernant l'étude en question d'après (55, 81, 82)</i>	57
<i>Figure n°12 : Schéma résumé des quatre parties de l'étude</i>	59
<i>Figure n°13 : Flux des médicaments à base de cannabis lors de l'expérimentation.</i>	63
<i>Figure n°14 : Illustration de l'effet placebo VS l'effet du principe actif.</i>	66

# Liste des tableaux

<i>Tableau 1: Rôles principaux des régions du système nerveux central les plus touchées</i> .....	12
<i>Tableau 2 : Tableau représentant les traitements utilisés et leur classe pharmacologique selon les symptômes décrits dans la SEP, d'après (26, 28, 31, 32).</i> .....	20
<i>Tableau 3 : Cibles d'action des endocannabinoïdes (34)</i> .....	26
<i>Tableau 4 : Pharmacocinétique du THC et du CBD, adapté de (42, 50)</i> .....	34
<i>Tableau 5 : Les pourcentages et dosages THC / CBD des spécialités utilisées lors de l'étude d'après (82)</i> .....	60

# Annexes

Annexe 1 : Tableau des interactions pharmacocinétiques médicamenteuses, adapté de (86)

CYP	Substrat	Inhibiteurs	Inducteurs
<b>2C9</b>	antivitamines K (warfarine, acénocoumarol, fluindione)	miconazole	millepertuis anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, oxcarbazépine...) anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, éfavirenz, névirapine, <i>griséofulvine</i> )
<b>2C19</b>	phénytoïne diazépam	voriconazole ticlopidine	
<b>3A4</b>	rivaroxaban, apixaban inhibiteurs de la tyrosine kynase pimozide immunosuppresseurs* (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, temsirolimus) IPDE5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil) ergotamine, <i>dihydroergotamine</i> amiodarone, disopyramide midazolam, alprazolam, zolpidem, zopiclone simvastatine, atorvastatine vinca-alcaloïdes cytotoxiques, ifosfamide	inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir cobicistat antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, fluconazole, posaconazole) macrolides (érythromycine, clarithromycine, télithromycine, josamycine) amiodarone diltiazem, vérapamil pamplemousse (jus ou fruit)	

## Annexe 2 : Les outils d'évaluation des études cliniques rapportées dans la thèse

Les chercheurs ont mis à profit diverses formes de cannabinoïdes en termes de dosages, de voies d'administration, de proportions dans les différentes études cliniques effectuées jusqu'ici. Ce qui induit une multitude de données pas toujours comparables entre elles. Les études cliniques évoquées dans cette thèse ont été faites en double aveugle, elles sont randomisées et contrôlées par placebo. Plusieurs échelles ou outils ont été utilisés afin d'évaluer l'efficacité des cannabinoïdes dans le traitement de la douleur ou de la spasticité :

- L'échelle numérique EN : elle permet d'évaluer l'intensité de la douleur ressentie par les patients. On l'utilise avant et après le traitement pour évaluer l'efficacité de celui-ci. Elle va de zéro (aucune douleur) à dix (douleur maximale imaginable). Le patient chiffre sa douleur.
- L'échelle visuelle analogique : elle ressemble à la précédente, la différence est que le patient déplace un curseur entre le niveau « aucune douleur » et le niveau « douleur maximale imaginable ».
- Le réflexe d'Hoffman : suite au relâchement de la flexion forcée du majeur, on a une flexion de l'index et du pouce. C'est le signe d'une atteinte du faisceau pyramidal impliqué dans le contrôle de la motricité volontaire.
- L'échelle d'Aschworth : elle est utilisée en kinésithérapie pour évaluer le tonus musculaire. Elle va de zéro (tonus musculaire normal) à quatre (hypertonie majeure).
- L'échelle de cotation du handicap (EDSS = expanded disability status scale) : elle évalue les systèmes fonctionnels (la force musculaire, la coordination, le mouvement des yeux, la parole, la déglutition, le toucher, la douleur et les sens vibratoires, la fonction intestinale, vésicale, visuelle et mentale). Elle évolue entre zéro (examen neurologique normal) et dix (décès)

Annexe 3 : Liste des entreprises retenues pour fournir et distribuer en France les médicaments à base de cannabis médical, adapté de (87)

Lot 1.1 : Fleur THC > 8 %, CBD < 1 % :

- Nom du fournisseur principal : AURORA EUROPE GmbH en partenariat avec l'établissement pharmaceutique exploitant L ABORATOIRES ETHYPHARM SAS ;
- Nom du fournisseur suppléant : TILRAY en partenariat avec l'établissement pharmaceutique exploitant MEDIPHA SANTE.

Lot 1.2 : Huile THC > 5 mg/ml, CBD < 1 mg/ml :

- Nom du fournisseur principal : TILRAY en partenariat avec l'établissement pharmaceutique exploitant MEDIPHA SANTE ;
- Nom du fournisseur suppléant : PANAXIA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES en partenariat avec l'établissement pharmaceutique exploitant NEURAXPHARM FRANCE.

Lot 1.3 : Forme orale à ingérer THC > 5 mg/ml, CBD < 1 mg/ml :

- Nom du fournisseur principal : PANAXIA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES en partenariat avec l'établissement pharmaceutique exploitant NEURAXPHARM FRANCE ;
- Nom du fournisseur suppléant : EMMAC LIFE SCIENCES en partenariat avec l'établissement pharmaceutique exploitant LABORATOIRES BOIRON.

Lot 2.1 : Fleur THC et CBD > 5 % :

- Nom du fournisseur principal : AURORA EUROPE GmbH en partenariat avec l'établissement pharmaceutique exploitant LABORATOIRES ETHYPHARM SAS ;
- Nom du fournisseur suppléant : TILRAY en partenariat avec l'établissement pharmaceutique exploitant MEDIPHA SANTE.

Lot 2.2 : Huile THC et CBD > 5 mg/ml :

- Nom du fournisseur principal : TILRAY en partenariat avec l'établissement pharmaceutique exploitant MEDIPHA SANTE ;

- Nom du fournisseur suppléant : LITTLE GREEN PHARMA en partenariat avec l'établissement pharmaceutique exploitant INTSEL CHIMOS SAS.

Lot 2.3 : Forme orale à ingérer THC et CBD > 5 mg/ml :

- Nom du fournisseur principal : PANAXIA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES en partenariat avec l'établissement pharmaceutique exploitant NEURAXPHARM FRANCE
- Nom du fournisseur suppléant : EMMAC LIFE SCIENCES en partenariat avec l'établissement pharmaceutique exploitant LABORATOIRES BOIRON.

Lot 3.2 : Huile THC < 1 mg/ml, CBD > 5 mg/ml :

- Nom du fournisseur principal : LITTLE GREEN PHARMA Ltd en partenariat avec l'établissement pharmaceutique exploitant INTSEL CHIMOS SAS ;
- Nom du fournisseur suppléant : ALTHEA COMPANY PTY Ltd en partenariat avec l'établissement pharmaceutique exploitant LABORATOIRES BOUCHARA RECORDATI.

Lot 3.4 : Fleur THC < 5 % CBD > 5 % :

- Nom du fournisseur principal : AURORA EUROPE GmbH en partenariat avec l'établissement pharmaceutique exploitant LABORATOIRES ETHYPHARM SAS ;
- Absence de fournisseur suppléant.

Lot 3.5 : Huile THC < 5 mg/ml, CBD > 5 mg/ml :

- Nom du fournisseur principal : LITTLE GREEN PHARMA Ltd en partenariat avec l'établissement pharmaceutique exploitant INTSEL CHIMOS SAS ;
- Nom du fournisseur suppléant : PANAXIA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES en partenariat avec l'établissement pharmaceutique exploitant NEURAXPHARM FRANCE.

**Nom - Prénoms** : CHARPENTIER Anne Juliette

**Titre de la thèse** : Utilisation des cannabinoïdes dans le traitement symptomatique des patients atteints de sclérose en plaques : revue de la littérature

---

**Résumé de la thèse** : La sclérose en plaques est une maladie auto-immune qui commence chez des sujets jeunes (entre 20 et 40 ans). Elle est la cause de handicap plus ou moins important chez ces patients. Les cannabinoïdes sont des molécules identifiées pour la première fois dans la plante *Cannabis Sativa*. Elles ont des propriétés pharmacologiques très variées et sont déjà utilisées dans divers pays, notamment pour lutter contre certains symptômes de la SEP. Les cannabinoïdes sont une piste de traitement symptomatique, notamment dans les douleurs et la spasticité très fréquents chez les patients atteints de SEP. Le THC et le CBD sont les principaux cannabinoïdes utilisés, ils viennent comme un outil supplémentaire à la prise en charge des patients et de leurs symptômes. Mais ils ne sont en aucun cas des substituts d'autres traitements. De plus ils peuvent aggraver certains symptômes présents dans la SEP. Il conviendra de les utiliser dans un cadre approprié.

En France, les patients n'ont pas encore accès à cette thérapeutique, une expérimentation en conditions réelles de deux ans va être réalisée afin de recueillir les premières données françaises. Également évaluer la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France.

---

**MOTS CLÉS** : CANNABINOIDES, CBD, THC, SCLEROSE EN PLAQUES, DOULEUR, SPASTICITE.

---

**Présidente du jury** : Mme BOBIN-DUBIGEON Christine, MCU de pharmacologie

**Directrice de thèse** : Mme WIERTLEWSKI Sandrine, Neurologue au CHU de Nantes.

**Membre du jury** : Mme BOTHOREL Martine, Pharmacienne titulaire à Sainte Luce sur Loire

---

**Adresse de l'auteur** : 14 rue de la mainguais 44470 CARQUEFOU