

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 081528 4

Année 2003

THESE N°

304 / 1

# Cannabis et Thérapeutique : mise au point

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

obtenu après soutenance du

MEMOIRE

du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pharmacie Hospitalière et des Collectivités

présenté et soutenu publiquement

le vendredi 31 Janvier 2003 à 17 heures 30

par

Christelle AUDEVAL

née le 25 Septembre 1973 à Blois

JURY

Monsieur le Professeur Philippe CARDOT

Président

Monsieur Alain FAIVRE, Maître de Conférences

Juge

Mademoiselle Madeleine JAVERLIAT, Docteur en Pharmacie

Juge

Mademoiselle Armelle MARIE-DARAGON, Docteur en Pharmacie

Juge

Monsieur le Docteur Pierre Bernard PETITCOLIN

Juge

Monsieur Jean-Michel PRIN-LOMBARDO, Docteur en Pharmacie

Directeur de thèse, Juge

Madame Gracianne TARRIDE, Docteur en Pharmacie

Juge

# UNIVERSITE DE LIMOGES

## FACULTE DE PHARMACIE

---

### DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard

### ASSESEURS

Madame le Professeur **CHULIA** Dominique

Monsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences

### PROFESSEURS

**BENEYTOU** Jean-Louis

BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE

**BOSGIRAUD** Claudine

BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE - PARASITOLOGIE

**BOTINEAU** Michel

BOTANIQUE - CRYPTOLOGAMIE

**BROSSARD** Claude

PHARMACIE GALENIQUE

**BUXERAUD** Jacques

CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE THERAPEUTIQUE

**CARDOT** Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

**CHULIA** Albert

PHARMACOGNOSIE

**CHULIA** Dominique

PHARMACIE GALENIQUE

**DELAGE** Christiane

CHIMIE GENERALE - CHIMIE MINERALE

**DREYFUSS** Gilles

PARASITOLOGIE

**DUROUX** Jean-Luc

PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE

**GHESTEM** Axel

BOTANIQUE - CRYPTOLOGAMIE

**HABRIOUX** Gérard

BIOCHIMIE FONDAMENTALE

**LACHATRE** Gérard

TOXICOLOGIE

**MOESCH** Christian

HYGIENE - HYDROLOGIE - ENVIRONNEMENT

**LOUDART** Nicole

PHARMACODYNAMIE

### SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

Madame **ROCHE** Doriane

## MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy

BASLY Jean-Philippe

BATTU Serge

CALLISTE Claude

CARDI Patrice

CLEDAT Dominique

COMBY Francis

DELEBASSEE Sylvie

DREYFUSS Marie-Françoise

EA KIM Leng

FAGNERE Catherine

FROISSARD Didier

FOURNIER Françoise

JAMBUT Anne Catherine

LAGORCE Jean-François

LARTIGUE Martine

LIAGRE Bertrand

LOTFI Hayat

MOREAU Jeanne

PARTOUCHE Christian

ROUSSEAU Annick

SIMON Alain

TROUILLAS Patrick

VIANA Marylène

VIGNOLES Philippe

## ASSISTANT

FAURE Monique

## PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel

## ATER

POUGET Christelle

RIAH DEHKORDI Homayoun

TALLET Dominique

PHARMACOGNOSIE

CHIMIE ANALYTIQUE

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

BIOPHYSIQUE

PHYSIOLOGIE

CHIMIE ANALYTIQUE

CHIMIE THERAPEUTIQUE

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

PHARMACODYNAMIE

CHIMIE ORGANIQUE

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

BIOCHIMIE

CHIMIE THERAPEUTIQUE

CHIMIE ORGANIQUE

PHARMACODYNAMIE

SCIENCES BIOLOGIQUES

TOXICOLOGIE

IMMUNOLOGIE

PHYSIOLOGIE

PHYSIQUE-INFORMATIQUE

CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE

BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

PHARMACIE GALENIQUE

INFORMATIQUE

PHARMACIE GALENIQUE

ANGLAIS

CHIMIE THERAPEUTIQUE

PHYSIOLOGIE-PARASITOLOGIE

PHARMACOLOGIE

A maman : la voilà ta première place...quelques lignes ne suffiront pas.  
Je sais ta fierté aujourd'hui, tu sais peut-être moins la mienne à ton égard.  
Merci bien sûr de m'avoir permis d'arriver jusqu'ici mais merci surtout d'être toujours là chaque fois que je t'appelle à la rescousse (très souvent depuis quelque temps...) et merci de ton indulgence. Que ferais-je sans toi...?

A Sandrine : une fois n'est pas coutume, je te vole la vedette...merci à toi d'être aussi généreuse.  
Désolée pour le choix du sujet...je compte sur ton sens de l'humour hors du commun !

A Hubert : merci de ne pas m'avoir aidée du tout pour cette thèse ! (non, je n'oublie pas : sauf pour l'ordinateur...) mais merci d'avoir toujours pensé que je réussirai.  
Sache que je n'en pense pas moins en ce qui te concerne...

A Véro : depuis le début tu participes à mes tribulations estudiantines, de la calorimétrie différentielle à la préparation de *l'Internet* dans l'appartement bien chauffé de la rue de la Scellerie (mais non je ne t'en veux plus...), merci de ta patience...et de ta bonne humeur !  
J'espère que maman comprendra mieux maintenant qu'il ne faut pas diaboliser... !

A Fabrice,

A papa,

A mes grands-mères,

A mes grands-pères disparus,

A mes amies internes : Gracianne (et sa petite famille ; je ne m'étends pas sur l'amitié et l'estime que je te porte, ta modestie légendaire pourrait en pâtir...), Caroline (le destin t'a conduite sur les routes du Loir-et-Cher, j'espère que l'on s'y retrouvera malgré nos activités respectives) et Laurence (tu seras la prochaine, bon courage...et tout le bonheur du monde pour ta nouvelle vie !).

Aux équipes de Limoges, de Bordeaux et de Libourne : vous m'avez tous beaucoup appris durant ces quatre années, je vous remercie de votre disponibilité et de votre gentillesse.

Un immense merci tout particulier à Armelle de m'avoir soutenue avec autant d'attention dans ce travail et d'être toujours là pour m'aider.

*petite mention spéciale à Bertrand : une thèse manuscrite, c'est un peu moyen....mille mercis !*

**A notre Président de thèse,**

**Monsieur le Professeur Philippe CARDOT.  
Professeur des Universités de Chimie Analytique,**

**Vous avez accepté la présidence de cette thèse.**

**Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.**

**A nos juges,**

**Monsieur Jean-Michel PRIN-LOMBARDO,  
Pharmacien Praticien Hospitalier.**

**Vous avez accepté de diriger et de juger cette thèse.  
Nous vous remercions de votre soutien et de votre aide.**

**Que ce travail puisse être le témoignage  
de nos sincères remerciements.**

**Mademoiselle Madeleine JAVERLIAT,  
Pharmacien Praticien Hospitalier,  
Chef de Service.**

**Nous vous exprimons notre profonde reconnaissance  
pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.**

**Nous avons pu apprécier, lors de notre passage dans votre Service,  
la richesse de votre enseignement et vos qualités humaines.**

**Veillez trouver ici le témoignage de notre haute considération.**

**Mademoiselle Armelle MARIE-DARAGON,  
Pharmacien Praticien Hospitalier.**

**Ton soutien amical, tes conseils éclairés et ta disponibilité  
nous ont été très précieux tout au long de ce travail.**

**Nous sommes très sensibles à l'attention bienveillante  
que tu as acceptée d'y porter.**

**Nous avons beaucoup appris à ton contact  
et nous t'en remercions chaleureusement.**

**Sois assurée de notre gratitude  
et de notre plus grande estime.**

**Madame Gracianne TARRIDE,  
Pharmacien d'officine.**

**Nous avons toujours apprécié de travailler avec toi  
pour ta gentillesse et ta générosité,**

**Trouve dans cette thèse l'expression  
de notre sincère amitié et de toute notre estime.**

**Monsieur Alain FAIVRE,  
Maître de Conférences des Universités,  
Pharmacien Praticien Hospitalier.**

**Vous avez très spontanément accepté de juger ce travail.**

**Nous vous en remercions cordialement.**

**Monsieur Pierre Bernard PETITCOLIN,  
Médecin Praticien Hospitalier.**

**Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites  
de siéger à notre jury.**

**Qu'il nous soit permis de vous témoigner toute notre reconnaissance.**



# PLAN

## ABREVIATIONS

## INTRODUCTION

## PREMIERE PARTIE

### **I. Histoire de la plante.**

### **II. Eléments de botanique.**

### **III. Composition chimique du cannabis.**

#### 1. Les principaux cannabinoïdes.

##### 1.1. Le $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol.

##### 1.2. Les principaux autres cannabinoïdes.

#### 2. Pharmacologie des cannabinoïdes.

##### 2.1. Pharmacologie clinique des cannabinoïdes.

##### 2.2. Mécanisme d'action des cannabinoïdes.

###### 2.2.1. Structure des récepteurs.

###### 2.2.2. Ligands synthétiques et endogènes.

###### 2.2.2.a. *Ligands synthétiques.*

###### 2.2.2.b. *Ligands endogènes.*

###### 2.2.3. Ligands naturels issus du cannabis des récepteurs aux cannabinoïdes.

###### 2.2.4. Localisation des récepteurs.

###### 2.2.4.a. *Localisation des récepteurs CB1.*

###### 2.2.4.b. *Localisation des récepteurs CB2.*

###### 2.2.5. Interactions du $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol avec les autres neurotransmetteurs.

#### 3. Système endocannabinoïde.

## **DEUXIEME PARTIE**

### **I. Usages médicaux du cannabis au cours de l'Histoire.**

### **II. Cannabis et douleur.**

1. Rappel sur la transmission de la douleur.
2. Mode d'action des cannabinoïdes dans la douleur.
3. Etudes cliniques des cannabinoïdes dans la douleur.

### **III. Cannabis et nausées / vomissements chimio-induits.**

1. Rappel des mécanismes physiopathologiques des nausées / vomissements chimio-induits.
2. Etudes cliniques des cannabinoïdes dans les nausées / vomissements chimio-induits.

### **IV. Cannabis et troubles neurologiques.**

1. Sclérose en plaques et lésions médullaires.
2. Neuroprotection.
3. Mouvements anormaux.
4. Epilepsie.

### **V. Cannabis et stimulation de l'appétit.**

### **VI. Cannabis et glaucome.**

### **VII. Cannabis et inflammation / immunomodulation.**

1. Effets des cannabinoïdes sur les lymphocytes T.
2. Effets des cannabinoïdes sur les lymphocytes B.
3. Effets des cannabinoïdes sur les macrophages.
4. Effets des cannabinoïdes sur les cellules « natural killer ».
5. Effets des cannabinoïdes sur les cytokines.
6. Autres effets des cannabinoïdes.

### **VII. Synthèse des statuts législatifs du cannabis en 2002.**

## **CONCLUSION**

**BIBLIOGRAPHIE**

**TABLE DES MATIERES**

**SERMENT DE GALIEN**

## ABREVIATIONS

<b>AMP cyclique</b>	Adénosine monophosphate cyclique
<b>CMH</b>	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
<b>CO<sub>2</sub></b>	dioxyde de carbone
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>FSH</b>	hormone folliculo-stimulante
<b>GABA</b>	acide gammahydroxybutyrique
<b>GH</b>	gonadotrophine
<b>GM-CSF</b>	Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor
<b>5 HT3</b>	5 hydroxytryptamine 3
<b>INSERM</b>	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
<b>JC</b>	Jésus-Christ
<b>kg</b>	kilogramme
<b>LH</b>	hormone lutéinisante
<b>mg</b>	milligramme
<b>NGF</b>	Nerve Growth Factor
<b>NK</b>	Natural Killer
<b>nM</b>	nanomolaire
<b>NMDA</b>	N-méthyl D-aspartate
<b>NO</b>	Nitric Oxide (monoxyde d'azote)
<b>SIDA</b>	Syndrome d'Immunodéficience Acquise
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tumor Necrosis Factor

## **INTRODUCTION**

Plante millénaire, symbole de liberté de la jeunesse des années 60, le cannabis, *Cannabis sativa*, fascine par ses paradoxes. Hier « herbe de la folie », il pourrait demain devenir médicament.

Ses effets sont à la fois connus depuis des décennies et il reste encore aujourd'hui tant à découvrir. Ces quarante dernières années ont toutefois vu des avancées considérables sur la chimie de la plante, la pharmacologie de ses composés et son potentiel thérapeutique.

L'image populaire du cannabis demeure indissociable de l'usage toxicomaniaque d'une « drogue douce » menant à l'addiction à d'autres substances psychotropes. Il ne fait pourtant plus aucun doute que la médecine aura tôt ou tard besoin de l'innovation thérapeutique que sembleraient proposer les cannabinoïdes.

L'information donnée sur le cannabis, régulièrement remis sous les feux de l'actualité dans la polémique de la légalisation de son usage récréatif, est souvent peu fiable, en particulier concernant l'aspect médical, parfois prétexte à une modification de la loi pour les usages ludiques.

Au moment où le Ministère de la Santé annonce son soutien effectif à la recherche médicale sur le cannabis, nous nous proposons de présenter une mise au point sur les différents axes thérapeutiques expérimentés dans le cadre scientifique d'essais cliniques.

Après un rappel historique et pharmacologique sur *Cannabis sativa*, nous aborderons l'approche thérapeutique des perspectives d'avenir de la plante. Du fait de l'ambivalence du cannabis entre substance toxicomanogène et médicament potentiel, l'aspect législatif ne peut être ignoré.

Ces éléments permettront de mieux appréhender l'état actuel des connaissances pour participer au débat passionné sur le statut juridique du cannabis.

## **PREMIERE PARTIE**

## **I. Histoire de la plante.**

Le cannabis, *Cannabis sativa*, est une plante connue et cultivée par l'homme depuis des millénaires. Les premières traces du cannabis remontent en effet à plus de 6000 ans : un tissu élaboré à partir de fibres de la plante datant de cette époque a été découvert dans une grotte en 1900 parmi des restes archéologiques (1).

Son origine exacte semble difficile à déterminer mais la plupart des spécialistes s'accordent à penser qu'il s'agit de régions situées près de la Mer Caspienne c'est-à-dire des régions correspondant actuellement à l'Asie Centrale, à l'ex-URSS et au Nord-Ouest de la Chine.

La migration du cannabis au cours de l'Histoire suit celle des hommes ; il a été surnommé pour cette raison « suiveur d'hommes » (2).

A la fin du III<sup>ème</sup> millénaire avant JC, les peuples de l'Europe de l'Est et de l'Asie Centrale commencent à voyager. De la Mer Caspienne, ils se déplacent tout d'abord vers l'Est en important le cannabis, pour arriver en Inde. La plante y est rapidement utilisée pour ses propriétés psychotropes à des fins mystiques, comme en témoigne l'un des quatre livres saints de l'Inde, l'*Atharva Veda*. Le cannabis y est décrit comme « la nourriture des Dieux », « victoire et repos », mais aussi déjà « le destructeur » (1). La tradition indienne lui attribue une origine divine : il serait issu des poils du dos du dieu Vishnu (3).

Encore plus à l'Est, en Chine, l'empereur et botaniste Shen-Nung, fondateur de la médecine chinoise, en découvre les premiers intérêts thérapeutiques (1), en l'expérimentant, comme toutes les plantes de son herbier, sur lui-même. La date de rédaction de sa Pharmacopée est toutefois controversée, certains auteurs l'estimant non pas au III<sup>ème</sup> millénaire avant JC mais au 1<sup>er</sup> siècle avant notre ère.

Le chanvre semble avoir eu dans la Chine Ancienne des propriétés thérapeutiques sans même être administré : un livre de l'an 500 avant JC explique en effet que la plante devenue ligneuse était sculptée de façon à mimer un serpent enroulé autour d'un bâton,



avec lequel un parent devait frapper le lit du malade pour le guérir en chassant les mauvais esprits (1).

Au fil des siècles, à l'usage médical se mêle l'usage mystique en Chine : au XV<sup>ème</sup> siècle avant JC, l'herbe Ma du livre Rh-Ya (1), identifiée comme étant le cannabis, constitue, grâce à ses effets psychotropes très prononcés, la base des rites chamaniques.

De tout temps les Chinois ont également cultivé le chanvre pour ses fibres, utilisées pour fabriquer des filets de pêche, des textiles destinés aux populations les plus pauvres.

A l'Ouest, vers l'Europe, on retrouve de nombreuses traces de cannabis datant du III<sup>ème</sup> millénaire avant JC, notamment des poteries décorées d'un cordon de chanvre. Un bol ressemblant à un fourneau de pipe et contenant des graines a également été découvert dans un lieu funéraire de Roumanie (4).

Jusqu'à l'ère chrétienne, les invasions indo-européennes par des peuples nomades achèvent d'ancrer le chanvre en Europe, parmi eux, les Scythes, peuple guerrier établi près du Danube. Le cannabis était pour eux non seulement un moyen de communication avec l'au-delà, lors de cérémonies religieuses, mais aussi, sous forme d'un breuvage absorbé avant les combats, un moyen de lutter contre leur peur et de décupler leur courage (5). Leurs nombreuses conquêtes ont contribué à la diffusion du cannabis, notamment celle de la Thrace, actuellement la Turquie, la Grèce et la Bulgarie, région très convoitée pour ses richesses naturelles.

A l'inverse, les Celtes, autre branche des Indo-européens installée en Gaule, ont découvert le cannabis au cours de leurs multiples invasions les mettant au contact de civilisations l'utilisant déjà.

Les échanges entre les peuples sont également largement servis par les premières routes commerciales, permettant ainsi à l'Afrique de découvrir à son tour le cannabis. Celui-ci arrivant de l'Asie et de l'Europe, l'Égypte fut naturellement sa première destination africaine. Un papyrus écrit sous le règne d'Aménophis 1<sup>er</sup> (6), au XVI<sup>ème</sup> siècle avant JC, la présente comme une plante sacrée des pharaons, entrant dans la composition de philtres magiques.

Malgré la proximité des pays, l'extension du cannabis sur le continent africain se fait très lentement, probablement, en partie, en raison de la culture d'autres plantes psychotropes indigènes.

Elle longe au cours des siècles le pourtour des océans Indien et Atlantique : on retrouve des traces de chanvre datant du début du XIII<sup>ème</sup> siècle de notre ère au Kenya et en Ethiopie et du XV<sup>ème</sup> siècle en Afrique du Sud (1) ; remontant vers l'Ouest, la plante envahit le Zaïre, le Congo et l'Angola dans la seconde moitié du XIX<sup>ème</sup> siècle.

Les autres pays d'Afrique de l'Ouest n'ont connu que très récemment le cannabis, vers 1945, lors du retour des soldats nigériens ayant combattu en Asie aux côtés de la Grande-Bretagne pendant la seconde guerre mondiale.

A partir du XV<sup>ème</sup> siècle, le cannabis devient un enjeu économique très important ; l'engouement commercial pour la plante est la principale explication de son entrée sur le territoire américain.

Les Européens, à cette époque, diversifient les usages de la plante : la tige sert à fabriquer des cordages, des voiles de bateaux et des textiles, les graines donnent une huile entrant dans la composition de savon, de peintures ou de vernis. Le chanvre est également à ce moment-là la matière première du papier : la Déclaration d'Indépendance des Etats-Unis en 1776 fut d'ailleurs rédigée sur du papier de chanvre.

Afin d'augmenter leur production et donc leurs bénéfices, ils exportent la culture du cannabis sur les terres qu'ils ont conquises ; ainsi dès le XVI<sup>ème</sup> siècle, les Espagnols commencent les plantations au Chili et au Pérou, les Français au Canada et les Britanniques en Jamaïque au XVII<sup>ème</sup> siècle.

Des Caraïbes, le cannabis se propage au Mexique où les paysans lui donnent le nom de « marijuana ». L'origine du terme donne lieu à divergence : il pourrait découler de l'association de « Juan », désignation populaire d'un soldat mexicain, et de « Maria », nom générique de la femme accompagnant le soldat ; la marijuana serait la plante qui ferait oublier sa triste condition au soldat (6).

Avant la guerre de Sécession, la production de cannabis occupe le second rang de l'activité agricole du continent américain, après le coton.

Enfin, au tout début du XX<sup>ème</sup> siècle, il entre aux Etats-Unis par le Texas et la Nouvelle-Orléans, suivant les traces des immigrants mexicains et des marins caraïbes.

Outre le nomadisme des peuples, les religions ont, dès le III<sup>ème</sup> millénaire avant JC, joué un grand rôle dans la diffusion du cannabis, à commencer par l'hindouisme : ses adeptes le considèrent, nous l'avons vu, comme une plante divine, source de vie, de bonheur, de succès et surtout leur permettant de communiquer avec les Dieux. Mais ce sont principalement le bouddhisme puis l'islam qui sont à l'origine de la propagation du chanvre à usage mystique.

Selon la légende, Bouddha ne se serait nourri que d'une seule graine de cannabis par jour pendant les sept étapes qu'il a traversées avant l'illumination (2). Cette croyance n'a fait que renforcer le pouvoir mystique de la plante dans l'élévation de l'esprit.

A partir du VI<sup>ème</sup> siècle avant JC, ses missionnaires, chargés de transmettre la foi, parcourent l'Asie avec leurs graines sacrées ; au II<sup>ème</sup> siècle de notre ère, l'Indonésie et la Chine sont majoritairement bouddhistes et consomment le cannabis dans leur pratique religieuse.

De la Chine, les moines importent le chanvre au Japon au XII<sup>ème</sup> siècle.

L'islam, apparu beaucoup plus tardivement, au VII<sup>ème</sup> siècle après JC, n'interdit pas la consommation de cannabis, qui s'étend alors dans le cadre religieux de la Syrie au Yémen. Très rapidement, cette religion et ses rites se répandent à travers le monde.

Un certain Haschischin ibn al-Sabbah profita des effets de la plante pour servir son ambition personnelle. Ce musulman d'origine perse appartient au courant ismaélien qui base sa doctrine sur l'interprétation du Coran, sur la découverte de son sens caché : sa forme apparente n'est « qu'un voile disposé à seule fin de dissimuler cette vérité aux yeux du non-initié » (6). Son charisme lui permet d'enrôler dans l'Ordre des Ismaéliens qu'il fonde de nombreux jeunes gens, appelés les haschischins, « ceux de la nouvelle parole », pour éliminer tous ceux qui professent des philosophies différentes et faire triompher sa nouvelle religion. En 1090, Haschischin ibn al-Sabbah prend possession d'un point

stratégique près de Bagdad, la forteresse d'Alamout, surplombant les principales pistes caravanières. De là, les pillages sont faciles et la forteresse se transforme en palais.

Marco Polo, de retour d'un voyage en Perse en 1271, rapporte le « secret » de la manipulation de ses hommes par Haschischin ibn al-Sabbah : après avoir bu un breuvage contenant du cannabis qui les endormait, ils se réveillaient dans un lieu si magnifique où tout était mis à leur disposition pour leur plaisir qu'ils se croyaient au paradis. Leur chef leur promettait alors de les replonger dans cet univers merveilleux s'ils tuaient tous ceux qui représentaient une menace pour leur religion.

Aucune preuve historique de ces faits n'a pu être apportée, car lorsque les haschischins ont perdu leur forteresse, les livres et les archives ont été brûlés.

De ce passage de l'Histoire arabe est resté le nom populaire de « haschich » signifiant « herbe » toujours utilisé à l'heure actuelle pour désigner le cannabis.

De nos jours, le cannabis est une plante répandue dans le monde entier où il est principalement consommé à titre récréatif pour ses effets psychotropes. Les plantations « personnelles » en conditions artificielles favorables, malgré l'interdiction par la loi dans la plupart des pays, se développent considérablement. De nombreuses manipulations destinées à améliorer la productivité de la plante sont pratiquées, comme le traitement de la graine à la colchicine.

Aux Pays Bas, une variété appelée « Nederwiet » donne une résine atteignant une concentration en  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol de 20 à 40 %, c'est-à-dire équivalent à celle d'une résine de cannabis népalais (6).

Sur le plan industriel, les fibres du cannabis ont été supplantées dans un premier temps par le coton ou le lin puis par les textiles synthétiques offrant de meilleures perspectives de rentabilité.

La ville de Marseille garde encore le souvenir de son industrie chanvrière du temps de la marine à voile dans le nom qu'elle a donné à sa légendaire Cannebière.

La culture du chanvre n'a toutefois pas été totalement abandonnée : il reste quelques chènevières en France sous contrôle du Ministère de l'Agriculture, notamment dans les départements de la Sarthe, l'Aude et la Haute Saône, en Europe centrale et en Chine. La production de fibres sert par exemple à la fabrication de papier à cigarette, de billets de banque ; les graines peuvent être utilisées pour nourrir le bétail ou les oiseaux de cage.

## **II. Eléments de botanique.**

La première description botanique précise du cannabis est due au premier botaniste grec, Théophraste, au début du IV<sup>ème</sup> siècle avant JC ; il parlait alors de « dendromalache » (1).

Ce fut Linné en 1753 qui donna son nom actuel à la plante, *Cannabis sativa*.

Il la rattacha à la classe des Dicotylédones, à l'ordre des Urticales, à la famille des Cannabinacées et au genre Cannabis. Aujourd'hui une seule espèce de ce genre est reconnue, *Cannabis sativa*, mais il en existe de très nombreuses variétés à travers le monde. On peut en effet rencontrer des plants de cannabis dont l'aspect physique est très éloigné des caractéristiques présentées ci-dessous et qui correspondent à la plante telle qu'elle est typiquement décrite (7).

*Cannabis sativa* est une plante herbacée, annuelle qui peut parfois être vivace, développant alors une tige ligneuse épaisse. Sa taille est variable selon que son environnement lui est favorable ou non, de 60 centimètres jusqu'à 3 mètres de haut.

Sa tige est dressée, droite, cannelée et éventuellement ramifiée, portant à son extrémité inférieure une racine ligneuse blanche et pivotante.

Sur cette tige, deux types de feuilles, d'un vert plus ou moins foncé, sont fixés par un pétiole de quelques centimètres :

- à sa partie supérieure, elles sont alternes et simples ou rarement divisées en plus de 3 segments,
- à ses parties inférieure et médiane, elles sont opposées et leur aspect est caractéristique : palmatiséquées, elles présentent 5 à 9 segments elliptiques de taille inégale et à bords dentés.

*Cannabis sativa* est en général une plante dioïque : les fleurs mâles et les fleurs femelles sont portées par des pieds différents. On peut toutefois trouver quelques variétés monoïques.

Les pieds mâles sont assez grêles ; ils portent des fleurs disposées en panicules, c'est-à-dire en grappes pendantes. cinq sépales vertes forment le périanthe de ces fleurs mâles ; elles comprennent cinq étamines terminées par de longues anthères libérant un pollen blanc-jaune très fin et léger.

Les pieds femelles, plus hauts et plus compacts, portent des fleurs très petites, entremêlées de bractées, à peine visibles si elles ne sont pas groupées en cymes. Elles sont entourées d'une seule pièce verte, le calice, renfermant un ovaire à deux carpelles. Le pistil se termine par deux stigmates jaunes, fins et velus, portant un ovule unique.

Après pollinisation anémophile, la fécondation aboutit chez la fleur femelle à la production d'un fruit appelé chènevis : c'est un akène rond à ovale, dur et lisse, grisâtre et luisant, orné de marbrures. Son diamètre n'excède pas 5 millimètres (7) ; en moyenne il est de 2 millimètres. Ce fruit a conservé de la fleur dont il est issu, le calice qui l'entoure. Il renferme un embryon à deux cotylédons.

Le plant mâle, lui, meurt après la floraison.

Toutes les parties de la plante sont recouvertes de poils, glandulaires ou non, unicellulaires ou pluricellulaires ; seuls les poils glandulaires secrètent la résine de cannabis de couleur orange acajou. Ils sont plus nombreux sur les pieds femelles, notamment sur les feuilles et les sommités fleuries ; la résine est d'ailleurs récoltée à partir de ces deux éléments.

La sécrétion de la résine est maximale entre la période de floraison et la maturité complète des graines (2).

La résine est produite naturellement par la plante d'une part pour la protéger de la dessiccation, d'autre part, la forte odeur caractéristique qu'elle dégage la défend contre les herbivores.



***Cannabis sativa* L.**

d'après « *Plantes toxiques Végétaux dangereux pour l'homme et les animaux* » J. BRUNETON. Editions Tec & Doc.

### III. Composition chimique du cannabis.

De très nombreux chercheurs se sont intéressés à la composition chimique du cannabis depuis la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle ; celle-ci est jusque-là restée inexplorée alors que les effets de la plante étaient parfaitement répertoriés et utilisés en thérapeutique.

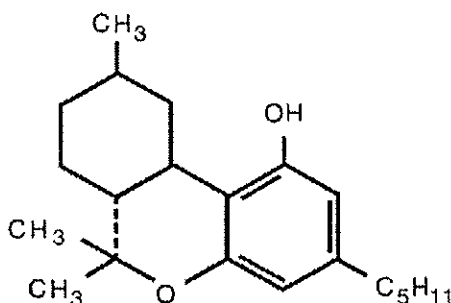
La première grande découverte pharmacologique est due aux frères Smith en 1846 (8) : les propriétés psychotropes viennent de la résine extraite du cannabis, la cannabine. Jusqu'à la fin du siècle, beaucoup de scientifiques se penchent sur la question, pensent avoir découvert des composés actifs mais sont contredits. En 1895, le *Pharmaceutical Journal* reprend les différentes découvertes (8) : le haschiscin, la cannabine, la pure cannabine, le tannate de cannabine, la cannabindine ou la tétano-cannabine, mais aucune ne semble correspondre au principe actif du chanvre.

En 1903, Frankel identifie le premier cannabinoïde, le cannabinoïde, mais en 1930 Cahn fait la preuve qu'il n'est pas psychoactif et donc n'explique pas les propriétés du cannabis. Il faut attendre 1964 et l'équipe de Méchoulam, professeur à l'Université hébraïque de Jérusalem, pour isoler le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol. Hollister confirme en 1970 que ce dernier est bien le constituant actif du cannabis.

On sait aujourd'hui que le chanvre contient plus de 400 composés dont une soixantaine lui sont spécifiques : les cannabinoïdes ; ils ne sont retrouvés dans aucune autre plante.

Sur le plan structural ce sont des phénols à 21 carbones caractérisés par :

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





Parmi eux, le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol (également dénommé le  $\Delta^1$ -tétrahydrocannabinol selon le système de numération utilisé sur la structure chimique) et son isomère, le  $\Delta^8$ -tétrahydrocannabinol (ou le  $\Delta^6$ -tétrahydrocannabinol), sont les deux seuls constituants significativement psychoactifs. Le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol est nettement plus abondant dans la plante.

Les principaux autres cannabinoïdes sont le cannabidiol et le cannabinoïde. On trouve également en quantité plus faible le cannabigérol, le cannabichromène, le cannabicyclol, le tétrahydrocannabitriol ou encore le tétrahydrocannabivarol et les acides carboxyliques correspondants de tous ces cannabinoïdes (9).

Aucun de ces acides carboxyliques associés n'est psychotrope, même celui dérivé du  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol mais il le devient après dégradation en  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol, dans la fumée notamment, en dégageant du CO<sub>2</sub>.

Nous verrons par la suite que l'activité pharmacologique du cannabis n'est pas conditionnée par le seul  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol mais que les propriétés de ce dernier sont modulées par les autres cannabinoïdes, en particulier le cannabidiol et le cannabinoïde. Cette notion sera très importante lorsque nous aborderons les études cliniques : certains résultats discordants pourront être expliqués par le choix du produit psychoactif utilisé pour conduire les essais, le cannabis ou le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol pur.

Outre les cannabinoïdes, le cannabis contient beaucoup d'autres composés qui ne sont pas impliqués dans son intérêt thérapeutique (5), en particulier de la choline, de l'eugénol, du guaiacol, de la pipéridine, de la nicotine, de la trigonelline, de l'olivétol, précurseur des cannabinoïdes, des flavonoïdes, des huiles essentielles et un alcaloïde, la cannabistatine (les cannabinoïdes ne sont pas des alcaloïdes puisque non constitués d'azote).

Un effet anti-inflammatoire a toutefois été mis en évidence avec l'olivétol (9), synergique à celui des cannabinoïdes que nous développerons.

La teneur du cannabis en cannabinoïdes est très variable ; pour imager cette grande disparité, Carlini et Mansur ont écrit « marijuana is not marijuana » (10).

De nombreux critères (6) sont à prendre en compte :

- la partie de la plante : les cannabinoïdes sont concentrés essentiellement dans les sommités fleuries.
- le sexe de la plante : dans les mêmes conditions environnementales, les pieds femelles produisent une résine de même concentration que les pieds mâles mais en quantité plus importante.
- l'âge de la plante : les jeunes plants sont très riches en cannabidiol et en acide cannabidiolique (6) qui représentent jusqu'à 80 % des cannabinoïdes totaux mais très pauvres en  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol (moins de 0,2 %). Ils fournissent donc une résine ayant de faibles propriétés psychoactives.
- les conditions de culture : des facteurs environnementaux comme la lumière, la température, l'humidité ou encore la teneur en oxygène de l'air influencent la composition chimique du cannabis. Ainsi le chanvre cultivé sous un climat tempéré, sur un sol riche et peu humide, donne moins de résine et plus de fibres. A l'inverse, une culture sous climat chaud, sec et humide, favorise les concentrations élevées en  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol et altère la qualité et la quantité des fibres produites.
- la variété de la plante : on distingue des variétés de chanvre à fibres et des variétés à résine, c'est-à-dire des plants produisant naturellement en quantité plus importante des fibres ou de la résine. La différence est ici liée à des facteurs génétiques.

Les variétés à fibres contiennent moins de 0,3 % de  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol qui représente moins de 50 % des cannabinoïdes totaux. Les variétés à résine en comptent plus de 5 % (jusqu'à 10 %) et leur résine renferme plus de 50 % de  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol.

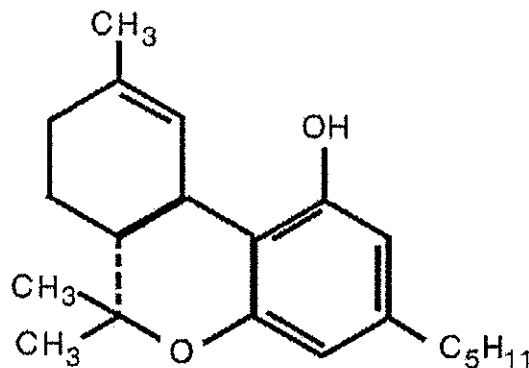
Le chimiotype du cannabis varie selon son origine géographique. Cette répartition s'explique par la grande capacité de la plante à s'adapter aux conditions de culture (6) ; au fur et à mesure de ses déplacements dans les différentes régions du monde, elle s'est génétiquement modifiée pour pousser dans des milieux parfois peu favorables, donnant ainsi diverses variétés. Plus de 100 sont répertoriées aujourd'hui pour la seule espèce *Cannabis sativa*.

Globalement on trouve de nos jours les variétés de chanvre à résine plutôt dans les zones tropicales, les variétés textiles dans les zones tempérées et les variétés intermédiaires dans les régions méditerranéennes.

L'importance des conditions de culture, bien plus encore que celle de la variété cultivée, et la grande adaptabilité du chanvre sont illustrées dans l'histoire égyptienne de la première moitié du XIX<sup>ème</sup> siècle : le vice-roi d'Egypte, Méhemet Ali, fit semer d'immenses plantations de graines de cannabis venant d'Europe pour en extraire les fibres et gréer les bateaux de sa flotte. Malheureusement les plants ne tardèrent pas à s'adapter à leur nouvel environnement, un climat chaud et sec, et à produire de la résine en grande quantité et des fibres de qualité médiocre inutilisables pour fabriquer des voiles.

## 1. Les principaux cannabinoïdes.

### 1.1. Le $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol.



Le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol se présente sous la forme d'un liquide huileux insoluble dans l'eau et peu stable ; en effet, sensible à la lumière, à la chaleur, à l'oxygène et au pH (11), il s'inactive rapidement et se transforme en cannabinoïde, très peu psychoactif.

Le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol est une molécule caractérisée par une forte lipophilie qui explique de nombreux éléments de sa pharmacocinétique, notamment son tropisme pour le système nerveux central. Cette propriété facilite sa diffusion à travers les membranes des cellules, constituées principalement de phospholipides.

La voie inhalée, la voie orale et la voie intraveineuse sont les principales voies d'administration étudiées ; la voie intraveineuse, moins utilisée, a dans les essais cliniques l'avantage de la reproductibilité.

Dans les études portant sur la voie inhalée, les chercheurs se sont heurtés à deux grandes difficultés : tout d'abord le dosage des cigarettes en  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol pratiquement impossible à calibrer, et la façon de les fumer (nombre et durée des bouffées, volume inspiré, temps de rétention de la fumée avant expiration) (11).

La lipophilie du  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol favorise largement la pharmacocinétique de la voie inhalée : son absorption est très rapide et sa biodisponibilité supérieure à la voie orale. Une étude de Huestis démontre que le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol est détectable dans le sang dès la première bouffée inspirée et que le pic plasmatique apparaît seulement 3 minutes après (12).

Par voie orale, le pic est atteint en 1 à 3 heures, d'où des effets pharmacologiques tardifs.

La biodisponibilité du  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol inhalé bien que supérieure à celle du  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol ingéré reste relativement faible, de 10 à 25 %. Elle varie selon les individus mais aussi selon leur façon de fumer.

Le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol étant ingéré, sa biodisponibilité par voie orale n'est que de 6 %, en raison (11) :

- d'une dégradation sous l'effet de l'acidité gastrique en  $\Delta^8$ -tétrahydrocannabinol par isomérisation et en cannabidiol par clivage du cycle pyrane,
- d'un effet de premier passage hépatique.

La biodisponibilité orale peut être augmentée par la co-ingestion de lipides ; ceci explique en partie le choix de l'huile de sésame dans la formulation des capsules de  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol pour voie orale (dronabinol, MARINOL®).

Il apparaît donc évident que la voie inhalée permet d'obtenir plus rapidement des effets plus importants ; pour une activité comparable, les doses nécessaires par voie inhalée sont 5 fois inférieures aux doses nécessaires par voie orale.

Dans la circulation générale, le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol est très lié aux protéines plasmatiques, à 99 %, toujours du fait de sa lipophilie ; l'association à d'autres médicaments également fortement liés aux protéines expose au risque de compétition, de déplacement des principes actifs et donc de surdosage.

Le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol se distribue rapidement aux tissus riches en lipides, en particulier le cerveau, où il exerce ses effets psychoactifs, et le tissu adipeux où il est stocké. 1 % de la dose absorbée atteindrait le cerveau (6) avec une concentration maximum en 15 minutes.

Le volume de distribution du principe actif est estimé en moyenne à 10 litres / kg. Il est comparable à celui d'autres drogues lipophiles.

Le stockage dans le tissu adipeux est à l'origine d'un phénomène de rémanence du  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol : il s'accumule dans les graisses d'où il est relargué lentement pendant plusieurs jours après son administration.

Deux conséquences en découlent : d'une part le principe actif a une demi-vie d'élimination très longue, de 8-10 jours à 30 jours selon les sources ; d'autre part, à l'arrêt de l'administration, en particulier dans le cadre d'une toxicomanie, le syndrome de sevrage est très rare (13) puisque les concentrations plasmatiques ne diminuent que très progressivement.

Le métabolisme du  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol est principalement hépatique et conduit à la formation de 80 composés par hydroxylations et oxydations. Il fait intervenir le cytochrome P 450, rendant les associations avec des médicaments utilisant la même voie de dégradation délicates.

La plupart des métabolites sont inactifs excepté l'un d'entre eux, le plus abondant, le 11-hydroxy- $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol, qui a des propriétés psychoactives plus importantes que le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol.

Son rôle dans l'effet psychotrope du cannabis reste encore mal évalué : après administration intraveineuse ou par voie inhalée, la concentration plasmatique de 11-hydroxy- $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol est 10 fois moins importante que la concentration de  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol ; il semble donc peu probable que le 11-hydroxy- $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol participe à l'action psychotrope du chanvre (11). De plus, le 11-hydroxy- $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol a une demi-vie très courte : il est très rapidement oxydé et inactivé en 11-nor-9-carboxy- $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol.

En revanche, l'hypothèse n'est pas écartée en ce qui concerne l'administration orale car les concentrations plasmatiques des deux composés sont identiques. Alors présent en quantité suffisante, le 11-hydroxy- $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol pourrait exercer de façon significative son action psychotrope propre.

L'étude du devenir du  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol dans l'organisme donne lieu à une controverse dans le débat sur la survenue d'un éventuel phénomène de tolérance lors de l'usage régulier du cannabis.

D'une part, le stockage dans le tissu graisseux du  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol et son relargage progressif permettent d'atteindre la concentration plasmatique nécessaire pour ressentir les effets recherchés sans augmenter les doses voire en les diminuant.

D'autre part, le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol induit son propre métabolisme (6), c'est-à-dire qu'il stimule la synthèse des enzymes responsables de sa dégradation : les concentrations plasmatiques de  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol et donc son effet psychoactif sont par conséquent de plus en plus faibles au fil du temps et l'utilisateur a tendance à augmenter la quantité consommée. Mais le métabolisme étant plus important, le 11-hydroxy- $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol, produit de dégradation actif du  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol, est présent en plus grande quantité dans l'organisme ; son effet psychotrope est alors plus marqué et le consommateur diminue la dose absorbée. La conjonction de ces différents phénomènes entraîne, pour certains auteurs, une tolérance au cannabis soit une augmentation des doses pour obtenir le même effet, et pour d'autres, une tolérance inverse soit une tendance à les diminuer ou à ne pas les modifier.

L'élimination des métabolites se fait essentiellement par les fécès et par les urines ; la faible partie du  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol non dégradée, environ 1 % de la dose totale absorbée, se fait uniquement par les fécès.

Lors de l'étape d'élimination, la lipophilie du  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol entraîne des phénomènes de réabsorption, après passage hépatique ; au niveau de l'intestin et au niveau des tubules rénaux, le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol et ses métabolites, actifs ou non, diffusent de nouveau à travers les membranes des cellules pour rejoindre la circulation générale et être redistribués aux tissus, notamment le cerveau. Leur activité en est prolongée, ce qui se traduit sur le plan pharmacocinétique par une augmentation de la demi-vie, s'ajoutant à celle liée au stockage dans le tissu adipeux.

Le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol franchit la barrière foetoplacentaire et passe dans le lait maternel ; l'utilisation du cannabis en période de grossesse ou d'allaitement a donc un retentissement sur le cerveau de l'enfant. Les études sur la corrélation entre la consommation du cannabis chez la mère et les troubles neurologiques chez l'enfant sont cependant contradictoires (14). Malgré sa lipophilie lui permettant d'atteindre le système nerveux central du fœtus, le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol ne pourrait exercer son action psychotrope : en effet le développement des récepteurs spécifiques des cannabinoïdes, même s'il est précoce au cours de la vie embryonnaire, est incomplet (15).

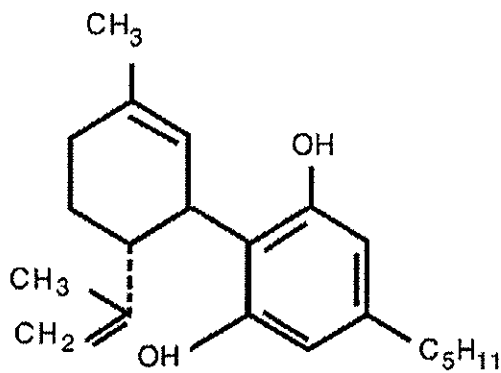
De même, à l'heure actuelle, aucun lien n'a pu être établi entre l'exposition au cannabis de la mère pendant la grossesse et la survenue du syndrome de mort subite du nourrisson (16).

Il est important de noter qu'il existe de très grandes variabilités interindividuelles dans la pharmacocinétique du  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol mais il ne semble pas y avoir de différence liée au sexe ni de différence entre les consommateurs chroniques et les consommateurs occasionnels (17). On trouve toutefois des données contraires : une étude récente, basée sur l'hypothèse que la pharmacocinétique des cannabinoïdes varie selon le sexe, a montré une différence sur l'intensité de leurs effets chez des rats mâles et femelles (18) ; ces dernières y semblent plus sensibles.

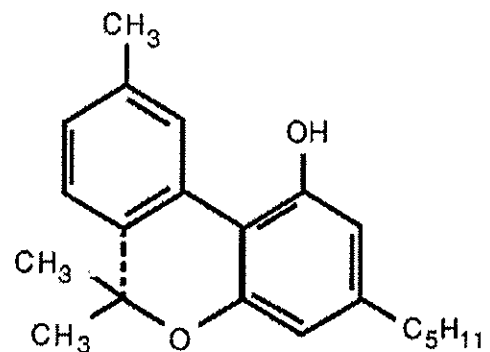


## 1.2. Les principaux autres cannabinoïdes.

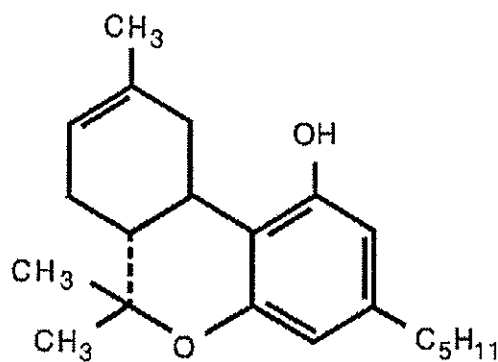
Les 3 autres principaux cannabinoïdes sont le cannabinoïde, le cannabidiol et le  $\Delta^8$ -tétrahydrocannabinoïde.



*cannabinoïde*



*cannabidiol*



*$\Delta^8$ -tétrahydrocannabinoïde*

Sur le plan pharmacocinétique, le cannabidiol et le cannabinoïde ont été beaucoup moins étudiés que le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinoïde car déjà leur pharmacologie n'est pas clairement élucidée.

Il est toutefois certain que leur présence doit être prise en compte pour étudier les effets du cannabis puisqu'ils modulent l'activité du  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol : c'est le rapport des concentrations des trois principes actifs qui conditionne l'effet pharmacologique (19).

Ils peuvent également avoir une activité propre (3).

Le cannabidiol n'a aucun effet psychotrope mais posséderait d'autres activités, comme des effets antiépileptiques, anxiolytiques ou analgésiques (19). Récemment une étude a montré chez l'animal une activité potentielle dans les nausées / vomissements chimio-induits (20).

Le cannabinol a montré lors de son administration intraveineuse une action psychoactive 10 fois inférieure à celle du  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol (11); la faible quantité présente dans la plante (elle ne dépasse pas 1 à 2 %) ne permet pas de dire que le cannabinol participe à l'effet du cannabis sur le système nerveux.

Il aurait un pouvoir antalgique et anti-inflammatoire par inhibition des lipo-oxygénases et cyclo-oxygénases ; une inhibition de la synthèse des leucotriènes a été observée in vitro (9).

Quant au  $\Delta^8$ -tétrahydrocannabinol, son action psychotrope est équivalente aux trois quarts de celle du  $\Delta^9$  tétrahydrocannabinol ; de même que pour le cannabinol, le faible pourcentage retrouvé dans la plante limite son rôle dans la pharmacologie du cannabis.

Certaines équipes ont mis en évidence des propriétés anti-inflammatoires du cannabichromène et du cannabigérol (9).

Tous ces cannabinoïdes sont des molécules très lipophiles ; de nombreux éléments de cinétique leur sont donc communs au  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol. Leur biodisponibilité et leur volume de distribution semblent cependant plus importants mais leur demi-vie est plus courte, de l'ordre de 30 heures.

Ils suivent les mêmes voies de métabolisme (11), dégradés en 11-hydroxy- $\Delta^8$ -tétrahydrocannabinol, en 11-hydroxy-cannabidiol et en 11-hydroxy-cannabinol ou non dégradés et éliminés dans les urines et dans les fécès. Le cannabidiol non dégradé est éliminé spécifiquement dans les fécès et le cannabinol non dégradé est éliminé spécifiquement dans les urines.

Les variations interindividuelles, en particulier avec le cannabinol, sont nettement plus marquées que pour le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol.

## **2. Pharmacologie des cannabinoïdes.**

### **2.1. Pharmacologie clinique des cannabinoïdes.**

Les effets cliniques du cannabis sont dominés par ses effets psychotropes (21) ; nous ne considérons dans ce paragraphe que le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol, principal cannabinoïde psychoactif.

Classiquement, on observe une première phase de bien-être où le sujet est euphorique, relaxé : c'est l'ivresse cannabique. Puis l'hyperactivité et l'état confusionnel s'installent avec :

- une acuité sensorielle accrue, en particulier visuelle, auditive, gustative et olfactive,
- des troubles de l'idéation,
- une hilarité inappropriée,
- une désorientation spatio-temporelle avec une difficulté à apprécier les distances et le temps écoulé,

- des troubles mnésiques avec diminution de la mémoire récente qui peut perdurer jusqu'à 7 jours (23),
- une altération de la coordination motrice, des troubles de l'équilibre,
- une augmentation du temps de réaction,
- de l'anxiété chez certaines personnes,
- à fortes doses, des hallucinations, voire un délire.

Après la phase d'euphorie vient une phase de sédation pouvant aller jusqu'à la léthargie où le sujet est totalement inactif et garde le souvenir du plaisir qu'il a ressenti précédemment.

Les effets comportementaux du cannabis dépendent d'une part des doses absorbées, d'autre part, du sujet lui-même ; il existe une grande diversité dans le tableau clinique selon la personnalité.

Certains de ces effets, comme l'anxiété, peuvent disparaître en cas de prises chroniques ; il y a bien là un phénomène de tolérance, pourtant pharmacologiquement discuté, mais qui pourrait être lié à une désensibilisation des récepteurs que nous décrirons plus loin.

Dans le cas d'un usage chronique, les effets psychiques du cannabis peuvent s'avérer plus graves, en particulier sur terrain favorable. Des troubles psychiques importants ont été décrits (6) :

- crise d'angoisse aiguë (attaque de panique),
- syndrome amotivationnel que certains spécialistes rapprochent d'une « schizophrénie cannabique »,
- psychoses cannabiques à type de syndrome confusionnel aigu, de troubles psychotiques aigus ou de syndrome schizophréniforme. Selon l'expertise collective de l'INSERM, les consommateurs réguliers de cannabis ont 4 fois plus de risques de développer une schizophrénie que le reste de la population.

L'effet d'un usage à long terme de cannabis sur les troubles cognitifs (difficulté de concentration ou d'apprentissage) divise les spécialistes : pour certains les altérations sont irréversibles et augmentent avec les années de consommation (22), pour d'autres, elles disparaissent définitivement dans les quelques jours suivant le sevrage, quelle qu'ait été la durée de l'exposition (23).

Sur le plan organique, le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol a montré une action :

- au niveau cardiaque : il provoque une dilatation des vaisseaux sanguins, responsable d'une chute de la pression artérielle exposant le sujet au risque d'hypotension orthostatique ; une tachycardie réactionnelle est rapidement observée.

La vasodilatation est également périphérique : elle est à l'origine d'un signe caractéristique de l'intoxication au cannabis, la conjonctivite.

- au niveau pulmonaire : le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol est bronchodilatateur. Lors d'une consommation régulière, le risque de maladies pulmonaires comme les pneumopathies ou les cancers, souvent imputé au cannabis semble surtout lié à la consommation conjointe de tabac, même s'il a été prouvé que la dégradation du cannabis produisait des goudrons plus toxiques que celle du tabac.

- sur le système immunitaire et de l'inflammation : le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol s'est révélé être dans certaines études immunosuppresseur en agissant à la fois sur l'immunité humorale et cellulaire, en particulier sur la production d'anticorps, sur la synthèse de cytokines, sur la migration des leucocytes, des macrophages et des cellules natural killer sur le site inflammatoire.

D'autres expérimentations, à des doses différentes, ont mis en évidence un effet inverse, c'est-à-dire une stimulation des défenses immunitaires.

Quoi qu'il en soit, il n'a pas été prouvé qu'une consommation régulière de cannabis puisse être responsable d'une diminution de la résistance aux agents infectieux, ni à une moindre efficacité de la vaccination.

- au niveau de l'œil : le cannabis entraîne une baisse transitoire de la pression intraoculaire.
- sur la reproduction : chez l'homme, une diminution de la spermatogénèse et une réduction de la mobilité des spermatozoïdes ont été observées (24).  
Sur le plan hormonal, le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol interfère avec l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien, ce qui se traduit cliniquement par une baisse des taux de testostérone chez l'homme et une diminution de la production de prolactine, de gonadotrophine (GH), d'hormone folliculo-stimulante (FSH) et d'hormone lutéinisante (LH) chez la femme (25).  
Une étude chez le primate a montré une suppression de l'ovulation après administrations répétées de  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol mais aucun résultat similaire n'a été retrouvé chez la femme.
- au niveau du tube digestif, caractérisée par un ralentissement du transit intestinal (26).
- sur la température corporelle, dans le sens d'une diminution de celle-ci.
- sur la régulation de l'appétit : le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol s'avère être orexigène, stimulant la prise de nourriture.

Quelques-uns de ces effets cliniques du  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol sont mis à profit pour son utilisation en thérapeutique.

## **2.2. Mécanisme d'action des cannabinoïdes.**

La théorie membranaire a longtemps prévalu pour expliquer le mode d'action des cannabinoïdes : ces derniers pensait-on, modifiaient la structure lipidique des membranes cellulaires grâce à leur grande lipophilie, comme le font les anesthésiques généraux ou l'alcool.

Ce n'est qu'au début des années 1990 que furent découverts des récepteurs spécifiques des cannabinoïdes. Pour autant, la première hypothèse n'est pas abandonnée et pourrait constituer un mécanisme d'action non spécifique complémentaire.

Deux types de récepteurs sont identifiés actuellement : le CB1 et le CB2, différant par leur structure moléculaire, leur localisation et leur implication clinique.

Le récepteur CB1 fut isolé en 1990 par Lisa Matsuda à partir du cerveau de rat alors qu'elle travaillait sur d'autres protéines (27) ; principalement situé au niveau du système nerveux central et périphérique, son activation est responsable des effets psychotropes du cannabis.

Le cerveau humain contient autant de récepteurs CB1 que de récepteurs dopaminergiques, glutama-ergiques ou encore de récepteurs aux benzodiazépines.

Le récepteur CB2, découvert en 1993 par Munro dans des cellules monocytaires, est totalement absent du système nerveux central mais se retrouve dans de nombreuses structures ou cellules participant à la fonction immunitaire. L'activité immunomodulatrice du cannabis est médiée essentiellement par les récepteurs CB2.

L'identification de ces récepteurs spécifiques et leur étude a été possible grâce à la découverte de leur structure moléculaire et de leurs ligands.

### **2.2.1. Structure des récepteurs.**

Ces deux récepteurs comportent au total 473 acides aminés et se composent de trois parties (28) :

- 7 régions transmembranaires permettant leur insertion dans la membrane,
- une extrémité N-terminale extracellulaire,
- une extrémité C-terminale intracellulaire.

De nombreux acides aminés diffèrent entre les récepteurs CB1 et CB2 : il y a seulement 44 % d'analogie entre les deux récepteurs, dont 68 % dans la région transmembranaire (29).

Un récepteur à l'extrémité N-terminale tronquée de 61 acides aminés a été mis en évidence (29) ; on ne connaît pas encore vraiment le rôle de ce variant appelé CB1a présent dans l'organisme en quantité 10 fois inférieure à CB1 (15) mais qui semble avoir la même pharmacologie.

Le mécanisme cellulaire des cannabinoïdes fut suggéré par Howlett avant même que les récepteurs ne soient totalement identifiés.

Les récepteurs aux cannabinoïdes appartiennent à la famille des récepteurs couplés à une protéine G : la fixation d'un ligand à son récepteur active la protéine G en modifiant sa structure. Celle-ci inhibe alors une enzyme, l'adényl cyclase, responsable de la production d'AMP cyclique (adénosine monophosphate cyclique) dans la cellule à partir de l'AMP. Cette diminution de la concentration d'AMP cyclique entraîne une modification des canaux ioniques de la membrane cellulaire, en particulier la fermeture des canaux calciques et l'ouverture des canaux potassiques. La nouvelle composition ionique de la cellule lui indique une modulation de son fonctionnement notamment de la libération de ses neurotransmetteurs (29).

Outre l'AMP cyclique, d'autres signaux activateurs complexes sont émis lors de l'interaction des cannabinoïdes et de leurs récepteurs, par l'intermédiaire d'autres protéines kinases.



## **2.2.2. Ligands synthétiques et endogènes.**

### **2.2.2.a. Ligands synthétiques.**

Afin d'élucider la localisation et l'intérêt clinique des récepteurs CB1 et CB2, il était nécessaire de disposer de ligands synthétiques.

De nombreux ligands sont connus et utilisés aujourd'hui. Ils permettent non seulement de mieux comprendre la pharmacologie des cannabinoïdes mais aussi d'améliorer la relation structure-activité en vue d'un usage thérapeutique. Les industries pharmaceutiques déposent régulièrement depuis quelques années des brevets pour des molécules se liant aux récepteurs des cannabinoïdes mais chimiquement modifiées pour être plus efficaces ou encore pour être non psychoactives.

Parmi les ligands synthétiques agonistes, aucun n'est spécifique d'un des deux types de récepteurs. Ce sont tous des agonistes très puissants du CB1 mais ils se fixent également sur le CB2. Ils ont une plus grande affinité pour le récepteur CB1 que le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol, sauf le dronabinol, déjà utilisé en thérapeutique, qui est son équivalent synthétique et qui a donc les mêmes propriétés.

La nabilone, actuellement commercialisée, le lévonantradol, encore à l'étude, le CP 55940, le WIN 55 212-2, l'AM 411 ou le HU 210 (29) sont des agonistes lipophiles et psychotropes, ce qui rend leur formulation galénique et leur utilisation difficiles.

Deux laboratoires sont malgré tout parvenus à fabriquer des agonistes non psychotropes, le CT3 et le HU 211, et un agoniste soluble dans l'eau, l'O-1057.

La mise au point d'antagonistes des récepteurs des cannabinoïdes est très utile également pour explorer la pharmacologie du cannabis. D'autant plus que les deux antagonistes synthétisés sont spécifiques : le SR 141716A sélectif des récepteurs CB1 et le SR 144528 sélectif des récepteurs CB2 (29).

### **2.2.2.b. Ligands endogènes.**

En 1992, Devane et son équipe isolent chez le porc un ligand endogène, c'est-à-dire physiologiquement présent dans l'organisme, synthétisé par le cerveau, l'arachydonoyl-éthanolamide (30).

Il dénomma ce composé « anandamide » signifiant en sanscrit « bonheur, félicité » (31), rappelant ainsi les effets psychotropes du cannabis.

D'autres ligands endogènes seront découverts confirmant l'existence d'un véritable système endocannabinoïde et permettant d'étudier son rôle physiologique.

### **2.2.3. Ligands naturels issus du cannabis des récepteurs aux cannabinoïdes.**

La pharmacologie du cannabis est très complexe : les principaux cannabinoïdes étudiés individuellement, le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol, le cannabinol et le cannabidiol, n'ont pas les mêmes propriétés ; ils sont parfois synergiques, parfois antagonistes.

Seules leurs formes lévogyres sont pharmacologiquement actives (28).

Le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol a une affinité équivalente pour les récepteurs CB1 et CB2 mais l'efficacité de l'activation des récepteurs ne serait pas la même dans les deux cas ; l'activation serait totale pour les CB1 et très faible pour les CB2. De récentes études expliquent ce phénomène par un couplage des deux récepteurs à deux protéines G différentes (32).

Le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol est un agoniste partiel (33), donnant un effet maximum inférieur de moitié à celui de l'agoniste très puissant CP 55940.

Il est capital de noter que le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol peut se comporter à fortes concentrations comme un antagoniste et donc avoir des effets inverses de ceux observés à plus faibles doses.

Le cannabidiol a une très faible affinité pour les CB1 et les CB2 (19). Selon Carlini, le cannabidiol est un antagoniste et va donc à l'encontre des effets du  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol (19). Sa théorie est cependant controversée : dans certaines études, le cannabidiol n'a pas réduit ni annulé l'effet des agonistes administrés à l'homme ou à l'animal.

Le cannabinoïde a d'une manière générale moins d'affinité pour les récepteurs des cannabinoïdes que le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol. Il a plus d'affinité pour les CB2 (29) que pour les CB1.

Son activité intrinsèque est faible : elle n'équivaut qu'à un quart de l'activité observée avec le CP 55940. En revanche, il potentialise les effets du  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol (19).

Contrairement à ce dernier, le cannabinoïde n'a pas de propriétés antagonistes même à fortes doses.

On comprend, dès lors que sont énoncés ces quelques éléments, qu'assimiler la pharmacologie du cannabis à celle du  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol serait une approximation qui ne rendrait pas compte de la réalité. Il faut prendre en considération la présence du cannabidiol et du cannabinoïde.

La structure moléculaire des récepteurs et quelques ligands étant connue, deux méthodes ont permis de réaliser une cartographie des récepteurs dans l'organisme : l'administration d'anticorps dirigés contre la partie N-terminale des récepteurs et l'administration de ligands radiomarqués (29).

## **2.2.4. Localisation des récepteurs.**

### **2.2.4.a. Localisation des récepteurs CB1.**

Les récepteurs CB1 sont principalement présents dans le système nerveux central et périphérique mais de nombreux organes en sont également pourvus (32) : le tube digestif, la vessie, la prostate (34), les poumons, le cœur et les vaisseaux, la rétine, l'utérus ou encore les gonades (ovaires et testicules), ainsi que le système immunitaire (macrophages).

Le niveau d'expression des CB1 dans ces différents tissus est nettement plus faible que dans les structures nerveuses.

La répartition des récepteurs chez l'homme est superposable à celle mise en évidence chez le rongeur mais leur densité est nettement plus faible dans le système nerveux humain, ce qui explique une sensibilité inférieure de l'homme concernant les effets centraux du cannabis.

Globalement la distribution des récepteurs CB1 dans le système nerveux rend bien compte de la plupart des effets cliniques observés après absorption de cannabis ou de  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol.

En effet, les zones du système nerveux central contenant le plus grand nombre de récepteurs CB1 sont (15) :

- des zones impliquées dans le contrôle du mouvement et de la coordination motrice : le cervelet, le striatum, en particulier le noyau striatonigré et le striatopallidum, les ganglions de la base (noyau caudé, globus pallidus, substance noire) ou certaines régions du cortex cérébral.

Le striatum est également impliqué dans la notion de temps.

- des zones responsables de l'intégration sensorielle et de la cognition, à savoir différentes régions du cortex cérébral : cortex cingulaire, cortex frontal et pariétal,
- des zones appartenant au système limbique régissant les événements émotionnels, notamment l'amygdale et le noyau accumbens,
- des zones impliquées dans les phénomènes de mémorisation : le cortex et l'hippocampe.

D'autres zones moins riches en récepteurs sont également en corrélation avec les effets cliniques du cannabis ; cependant leur faible densité en récepteurs suggère, pour certains auteurs, l'intervention d'autres mécanismes complémentaires à l'origine de ces effets :

- le tronc cérébral, la moelle épinière (corne dorsale, zone péri-aqueducale, lamina) et le thalamus : pour certains, la présence de récepteurs CB1 dans ces trois structures ne permet à elle seule d'expliquer les effets analgésiques du cannabis, les quantités détectées étant assez faibles.  
Il est par ailleurs intéressant de noter que la faible densité de récepteurs dans le tronc cérébral explique l'absence d'effets cardiovasculaires et respiratoires d'origine centrale : l'overdose n'existe pas dans la toxicomanie au cannabis.
- l'hypothalamus : l'interaction des cannabinoïdes avec cette structure ne semble pas, au vu du faible nombre de sites de liaison, pouvoir expliquer les effets du cannabis sur le comportement alimentaire et la température corporelle.

#### **2.2.4.b. Localisation des récepteurs CB2.**

Les récepteurs CB2 sont présents dans le système immunitaire : on les retrouve dans la rate, les amygdales, le thymus, les lymphocytes B, les lymphocytes T, les mastocytes et les macrophages.

Les recherches sur la pharmacologie du récepteur CB2 sont actuellement encore en cours et il est probable qu'il puisse également être exprimé par des structures nerveuses périphériques et jouer un rôle dans l'analgésie liée aux cannabinoïdes (35).

### **2.2.5. Interactions du $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol avec les autres neurotransmetteurs.**

Les fonctions neurobiologiques des CB1 centraux restent encore à identifier précisément. Comme nous l'avons vu, certaines études suggèrent pourtant déjà que les cannabinoïdes pourraient exercer leurs effets par la modulation des systèmes de neurotransmission.

A l'heure actuelle, l'avancée des recherches dans ce domaine est difficile et lente, en raison, en partie, de l'absence d'agonistes spécifiques des CB1. Avec les agonistes non spécifiques, il est toujours nécessaire d'avoir recours à l'utilisation d'antagonistes pour constater ou non une levée de l'effet étudié et ainsi l'attribuer ou non à l'interaction cannabinoïdes / récepteurs CB1.

La plupart des neurotransmetteurs sont concernés (14) :

- la dopamine : il a été prouvé au niveau du bulbe médian cérébelleux, que les cannabinoïdes, en se liant aux récepteurs CB1, stimulent la transmission dopaminergique. Ils inhibent la recapture de la dopamine, augmentent sa libération et interfèrent probablement dans sa phase de synthèse créant, ainsi une hyperactivité dopaminergique.

Il est ici important de souligner que ceci a été observé pour des doses supérieures aux doses généralement consommées par les usagers de cannabis.

L'effet est dose-dépendant ; à doses plus faibles, les cannabinoïdes ont une action inverse : ils diminuent la transmission dopaminergique. C'est en modulant cette dernière que les cannabinoïdes agissent sur le mouvement.

Dans de nombreuses régions du système nerveux central, la localisation des récepteurs CB1 recouvre celle des récepteurs dopaminergiques mais les CB1 ne sont pas exprimés sur les neurones dopaminergiques (5).

- la noradrénaline : le même phénomène de stimulation a été mis en évidence sur la transmission noradrénergique.

L'interaction des cannabinoïdes avec la dopamine et la noradrénaline permettrait d'expliquer la dépendance psychique au cannabis admise par la plupart des spécialistes : ces deux neurotransmetteurs sont en effet impliqués dans le système de récompense mésocorticolimbique (3) qui incite à la répétition des prises pour retrouver les mêmes sensations de plaisir. Là encore, la stimulation du système de récompense et donc la dépendance psychique sont liées à la dose absorbée (6).

- l'acétylcholine : il semble que les cannabinoïdes diminuent la transmission cholinergique en particulier au niveau de l'hippocampe et du cortex cérébral (14) ; les effets inhibiteurs du cannabis sur le processus mnésique et sur la cognition pourraient en découler.

L'augmentation de la transmission dopaminergique et la diminution de la transmission cholinergique observées lors de l'absorption de cannabis sont également retrouvées dans la physiopathologie de la schizophrénie ; ceci laisse donc entrevoir les désordres psychiques liés à une consommation importante et régulière de chanvre (36).

- l'acide gammahydroxybutyrique (GABA), principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central : le cannabis stimule la transmission gaba-ergique (15). Les CB1 sont exprimés sur des neurones gaba-ergiques.

- le glutamate, principal neurotransmetteur excitateur : de même que pour le GABA, les récepteurs CB1 sont exprimés sur les neurones glutama-ergiques mais leur activation inhibe le glutamate dans l'hippocampe, le cervelet, le cortex et la moelle épinière (15).

Le glutamate est un vecteur des processus de mémorisation.

- les opioïdes endogènes ou endorphines : l'effet antalgique des cannabinoïdes, surtout celui du  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol, pourrait selon certains auteurs être du, entre autres, à une augmentation de la synthèse et de la libération des opioïdes endogènes, médiée par les CB1 centraux (34).

Une étude a montré une interaction  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol / récepteurs aux opioïdes : un syndrome de sevrage induit chez un héroïnomanes par l'injection de naloxone, antagoniste de la morphine, a été réduit par administration de  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol.

### **3. Système endocannabinoïde.**

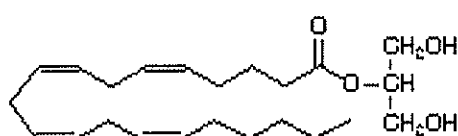
Il existe dans l'organisme, comme nous l'avons évoqué précédemment, des ligands endogènes des récepteurs CB1 et CB2 aux cannabinoïdes. L'ensemble de ces ligands et des récepteurs constituent le système endocannabinoïde, considéré comme un système de neurotransmission à part entière, au même titre que des neurotransmetteurs beaucoup plus connus (dopamine, noradrénaline, sérotonine, glutamate, histamine ou acide gammahydroxybutyrique par exemple).

La découverte du premier ligand endogène date de 1992 : Devane isole dans un cerveau de porc l'arachidonoyl-éthanolamine, qu'il rebaptise « anandamide » ; ses recherches sont difficiles et longues du fait de la lipophilie et de l'instabilité du composé étudié. L'anandamide est ensuite mis en évidence chez l'homme en quantité beaucoup plus importante que chez l'animal.

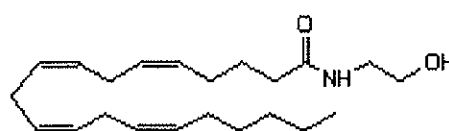


La même équipe identifie quelques années plus tard un autre ligand endogène des récepteurs aux cannabinoïdes, le 2-arachidonoyl-glycérol, à partir d'un intestin de chien.

La structure chimique de ces composés est assez éloignée de celle des cannabinoïdes naturels.



*anandamide*



*2-arachidonoyl-glycérol*

L'anandamide et le 2-arachidonoyl-glycérol sont principalement concentrés dans le système nerveux central, en particulier dans les zones où les CB1 sont présents (hippocampe, cervelet, cortex cérébral, striatum...) mais ont également été retrouvés, chez l'homme, dans la rate, le cœur, les plaquettes ou encore les lymphocytes.

D'autres tissus contiennent probablement des endocannabinoïdes : chez le rat les endocannabinoïdes ont été détectés dans le rein, les testicules et la peau (30).

La quantité de 2-arachidonoyl-glycérol dans l'organisme est 170 fois plus importante que la quantité d'anandamide (37).

Les deux composés ont une faible affinité pour les deux types de récepteurs même si elle est 30 fois supérieure pour les récepteurs CB1 (38).

Un troisième endocannabinoïde, peu étudié jusqu'à présent, le N-palmitoyl-éthanolamide, est un agoniste plus spécifique des récepteurs CB2 (29) ; son affinité pour le récepteur est cependant si faible que certains auteurs ne le reconnaissent pas comme tel.

Contrairement aux autres neurotransmetteurs, les endocannabinoïdes ne sont pas stockés dans des vésicules au niveau synaptique (27) mais sont produits dans le cerveau « à la demande ». Leur synthèse est calcium-dépendante (29) : un stimulus entraîne une augmentation de la concentration de calcium dans la cellule, signal qui déclenche la production des ligands à partir de l'acide arachidonique.

On ne connaît pas encore exactement les conditions physiopathologiques qui engendrent la synthèse des endocannabinoïdes ; toutefois des taux très supérieurs à ceux présents dans l'organisme dans des conditions basales ont été mis en évidence dans l'infarctus du myocarde et l'ischémie cérébrale (30).

L'anandamide est obtenu par deux voies de synthèse différentes :

- hydrolyse par une phospholipase de N-arachidonoylphosphatidyléthanolamide, dérivé de l'acide arachidonique,
- condensation de l'acide arachidonique et de l'éthanolamine par une synthase.

Quant au 2-arachidonoyl-glycérol, ses voies de synthèse sont beaucoup plus nombreuses, ce qui explique la différence des quantités produites entre lui et l'anandamide.

Une fois synthétisés, les endocannabinoïdes, quittent le milieu intracellulaire par diffusion passive pour se fixer sur leurs récepteurs. Après avoir exercé leur action, ils pénètrent de nouveau dans la cellule par l'intermédiaire de transporteurs spécifiques afin d'y être inactivés (37).

Leur dégradation en acide arachidonique et éthanolamine ou glycérol se fait par voie enzymatique. Deux mécanismes ont été identifiés pour l'anandamide :

- hydrolyse par une amidohydrolase présente au niveau du cerveau, du rein, de l'intestin, des cellules immunitaires,
- oxydation par des lipo-oxygénases et des cyclo-oxygénases.

Il existe de très nombreuses voies de dégradation pour le 2-arachidonoyl-glycérol.

La régulation du système endocannabinoïde est encore peu connue aujourd'hui ; on a toutefois constaté qu'un grand nombre de molécules non endocannabinoïdes est synthétisé en quantité importante en même temps que les endocannabinoïdes.

Il semblerait qu'elles inhibent par compétition la diffusion de l'anandamide et le 2-arachidonoyl-glycérol, la fixation à leurs transporteurs spécifiques ou leur métabolisme et ainsi empêchent leur inactivation.

L'action pharmacologique de l'anandamide ou du 2-arachidonoyl-glycérol est la même que celle du  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol quand il est administré à l'animal mais on ne connaît pas encore très bien leur rôle physiologique.

Ils sont clairement impliqués dans la transmission nociceptive et dans le contrôle de l'analgésie physiologique, dans la locomotion, les processus mnésiques et la cognition, la régulation de l'appétit et des nausées ou vomissements, dans la régulation de la température corporelle.

Ils pourraient aussi intervenir dans le contrôle de l'immunité, participer à l'induction du sommeil, à l'inhibition de la reproduction lorsque les conditions ne sont pas favorables à un bon développement de l'embryon. Toutes ces hypothèses doivent être confirmées par des études complémentaires.

Méchoulam vient également de mettre en évidence leur rôle dans la neuroprotection : il a constaté une forte augmentation de la synthèse des endocannabinoïdes après lésion cérébrale. Cette modification neurobiologique après traumatisme a pour but de limiter les altérations secondaires du cerveau : en effet les endocannabinoïdes inhibent la production de TNF- $\alpha$  et de radicaux libres qui pourraient engendrer une cascade de dommages ; cette inhibition est liée en partie à une modulation de la transmission neuronale glutama-ergique.

Une meilleure connaissance de la pharmacologie de la transmission endocannabinoïde permettra dans le futur de mieux en comprendre les implications physiologiques et pathologiques et donc d'ouvrir des perspectives thérapeutiques. Une étude a par exemple mis en évidence in vitro le pouvoir inhibiteur de l'anandamide sur la prolifération de cellules cancéreuses issues du sein ; une autre a montré que les taux

d'anandamide dans le liquide céphalo-rachidien sont plus élevés chez une cohorte de patients schizophrènes que chez des patients sains, suggérant ainsi son éventuelle participation à la symptomatologie de cette affection psychiatrique.

L'anandamide est naturellement présent dans le chocolat : « le chocolat est plus qu'un aliment et moins qu'une drogue ». Cependant les quantités retrouvées étant très faibles, l'effet euphorisant bien connu du chocolat ne peut être rapproché d'une activation du système endocannabinoïde.

## **DEUXIEME PARTIE**

## **I. Usages médicaux du cannabis au cours de l'Histoire.**

Les usages médicaux les plus anciens remontent à la Chine du III<sup>ème</sup> millénaire avant JC, Shen Nung, alors empereur et botaniste, mentionnait dans sa Pharmacopée le cannabis qu'il recommandait dans le traitement des faiblesses féminines, le paludisme, le bériberi, la goutte, les rhumatismes, la constipation ou encore la difficulté de se concentrer (1).

Même si certains écrits rapportent des interdictions quant à son emploi en thérapeutique, l'accusant de « favoriser le péché » ou d'être « dispensatrice de plaisir » (1), durant des siècles le cannabis resta un médicament, d'ailleurs très utilisé.

Les Chinois disposaient pour un usage religieux ou récréatif de bien d'autres substances psychoactives, encore plus puissantes, laissant le cannabis à la médecine (5).

Un autre médecin chinois, Hua-t'o, exerçant la chirurgie, exploita les propriétés antalgiques de la plante : il administrait à ses patients une potion constituée de vin et de cannabis afin de les « anesthésier » avant l'intervention. Pour attester de l'efficacité de sa médication, il conservait le témoignage de ses malades lui donnant acte qu'ils n'avaient ressenti aucune douleur lors de l'opération.

Au début de notre ère, la médecine occidentale également a recours au cannabis.

Dioscoride, médecin grec du premier siècle, l'utilise pour prévenir les maux d'oreille, réduire les flatulences, diminuer le désir sexuel ou encore comme antalgique. Sa prescription consiste en un jus de graines, qui, nous le savons, ne contiennent pas les principes actifs du cannabis.

Un siècle plus tard, Galien souligne déjà les dangers de l'abus du cannabis qu'il continue malgré tout à considérer comme un médicament ; il craint « qu'elle ne blesse le cerveau quand on en prend trop » (6).

Une tombe égyptienne du III<sup>ème</sup> siècle après JC, découverte en 1994, renferme une trace archéologique de l'usage médical du cannabis : on y identifia en effet des résidus de résine de cannabis dans la région pelvienne d'une jeune fille morte en accouchant. La plante aurait été utilisée pour faciliter la délivrance (29).

Jusqu'au XVIII<sup>ème</sup> siècle, quelques écrits témoignent de l'usage thérapeutique du chanvre. On apprend ainsi qu'il fut prescrit au Moyen-Age pour le traitement de l'épilepsie dans les pays arabes (43), qu'au XVI<sup>ème</sup> siècle, à en croire Rabelais qui l'évoque dans son Tiers Livre sous le nom de Pantagruélion (6), il soignait les plaies et les brûlures, faisait céder les douleurs spastiques, les crampes ou les rhumatismes. En Angleterre, au début du XVII<sup>ème</sup> siècle, Burton le préconisait dans le traitement de la mélancolie et le New English Dispensatory, en 1764 (8), recommandait l'application de racine de cannabis à même la peau sur toutes les inflammations.

Mais c'est le XIX<sup>ème</sup> siècle qui constitua véritablement l'âge d'or du cannabis en Europe sur le plan médical.

Tout débute lors de la Campagne d'Egypte : les soldats de Bonaparte découvrent et consomment largement le cannabis jusqu'à ce que celui-ci, après s'être fait agressé au couteau par un musulman sous l'emprise d'une ivresse cannabique, en interdise totalement l'usage, par décret le 8 Octobre 1800 (6). Malgré cette interdiction les médecins s'intéressent à la plante et à ses effets et la ramènent en France.

De retour à Paris, Monsieur Rouyer, Pharmacien de l'armée napoléonienne et membre de la Commission des Sciences et des Arts, publie en 1810 pour le Bulletin de la Pharmacie un mémoire sur les plantes employées par la médecine populaire égyptienne, faisant une large place au cannabis (27) : il y décrit essentiellement les propriétés psychoactives.

De même en 1835, le Docteur Aubert-Roche, dans son traité, « *De la peste et du typhus en Orient* », propose la plante comme un remède souverain dans diverses maladies contagieuses comme la peste, sans grand succès puisqu'il en mourut quelques années plus tard (5).

Jacques Joseph Moreau de Tours, médecin aliéniste à Bicêtre, s'intéresse lui plutôt aux effets centraux du cannabis. Il voit là un moyen de produire artificiellement chez l'homme un état proche de la folie et donc d'explorer les confins du psychisme. Selon lui, seule l'expérience personnelle permet de saisir la nature des effets du chanvre et décide de l'essayer lui-même.

Il écrit en 1845 « *Du haschisch et de l'aliénation mentale* », dans lequel il expose sa théorie sur les effets psychiques du cannabis : nous vivons dans le présent grâce à notre volonté qui dirige notre attention vers les objets et les phénomènes qui ont pour nous un intérêt actuel. Le cannabis affaiblit notre volonté, laissant libre cours aux souvenirs et à l'imagination, c'est-à-dire au passé et au futur, et provoque un état de dissociation d'idées (27). Ce signe observé typiquement lors de l'intoxication cannabique est également à la base de toute aliénation mentale.

Fort de ses découvertes, il recommanda la plante dans le traitement de l'ensemble des troubles mentaux sans grande réussite et surtout sans l'adhésion de ses pairs (6). Il fit cependant des émules quant à la consommation du cannabis mais dans un tout autre cadre que la médecine, même si ses observations lui furent riches d'enseignement : il organisait avec le Club des Hachichins (nous respectons ici l'orthographe originelle) des soirées vouées à l'ivresse cannabique. Dans un décor de harem on ingérait une sorte de confiture à base de chanvre, le dawamesk (6).

Beaucoup d'écrivains parisiens vinrent s'initier aux plaisirs de groupe de la drogue : Théophile Gautier, Charles Baudelaire, Gérard de Nerval, Alexandre Dumas, Gustave Flaubert ou encore Honoré de Balzac. Certains d'entre eux, fascinés par leurs expériences les consignèrent dans leurs écrits, comme Gautier « *Le Club des Hachichins* » ou Baudelaire « *Le poème du Haschisch* ».



Parallèlement à cette explosion de la consommation de résine de cannabis en France dans le domaine médical et récréatif, la Grande-Bretagne va faire du chanvre un véritable médicament et de surcroît l'un des médicaments les plus prescrits au milieu du XIX<sup>ème</sup> siècle en Europe (43).

Un médecin irlandais, William B. O'Shaughnessy, est à l'origine du considérable avènement du cannabis thérapeutique à cette époque.

Lors d'un voyage en Inde, à Calcutta, il en observe l'usage dans de nombreuses indications : les spasmes, les indigestions, le manque d'appétit, les rhumatismes, les douleurs, les convulsions, la rage, le choléra, le tétanos, l'insomnie, les hémorroïdes ou encore la confusion intellectuelle (1).

A son retour, après en avoir vérifié l'innocuité par administration à des animaux, il le prescrit à ses patients dans la plupart de ces indications, sous forme de teintures alcooliques. Il publie en 1839 un rapport à l'Académie des Sciences britannique principalement sur les effets antalgiques, anti-émétiques et antispasmodiques, qualifiant le cannabis de « remède de la plus grande valeur » (1).

Dès lors, le monde médical se passionne pour la plante au point que le cannabis est rapidement inscrit aux Pharmacopées française, anglaise et américaine.

A l'époque de la Reine Victoria, dans la seconde moitié du XIX<sup>ème</sup> siècle, son médecin personnel, le Docteur Reynolds, décrit le cannabis comme « l'un des meilleurs médicaments du moment », très à la mode (44). Les publications scientifiques se multiplient, les indications se diversifient.

On le préconise dans la dépression nerveuse, les douleurs chroniques, les douleurs musculaires, les inflammations, les spasmes, les névralgies, les migraines, la goutte, l'insomnie sénile, les douleurs de l'accouchement ou comme ocytocique, les troubles de la menstruation, dans certaines formes d'épilepsie, dans les crampes nocturnes, les ulcères gastriques, le *delirium tremens*, les irritations vésicales, les cystites chroniques, les hémorroïdes, le diabète, les hématuries, le prurit sénile ou l'eczéma (44).

Edgar Allan Poe s'en verra prescrire pour traiter les manifestations de son intoxication alcoolique (6).

Après 30 ans de succès, le déclin médical du cannabis est très rapide : d'autres molécules font leur apparition, plus puissantes, plus stables, plus faciles à manipuler, permettant d'obtenir des préparations de concentration constante. De plus, l'intérêt des médecins se porte alors plutôt sur des substances issues de l'industrie chimique et sur la voie injectable.

A la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle, l'usage récréatif s'étant lui aussi répandu à grande vitesse, le débat sur le cannabis se politise : la plante est prohibée, rayée des Pharmacopées. La diabolisation de son utilisation commence, lui valant la réputation qu'on lui connaît aujourd'hui. Pendant presque 70 ans, le cannabis ne sera plus qu'une drogue. Le terme « drogue » est ici utilisé au sens de substance toxicomanogène.

Lentement, avec les découvertes pharmacologiques du milieu du XX<sup>ème</sup> siècle, le cannabis regagne l'intérêt des scientifiques : quelques essais cliniques sont entrepris dans les années 1970–1980 mais l'histoire passée de la plante constitue un frein évident au développement des propriétés thérapeutiques qu'elle pourrait dévoiler.

En Mai 2001, le Ministère de la Santé a officiellement annoncé le lancement d'études cliniques qu'il soutiendrait financièrement. Trois axes de recherche seulement sont retenus : les effets orexigènes du cannabis pour les malades atteints du SIDA, de cancer ou d'hépatite C, la réduction de la tension oculaire dans le glaucome et la réduction des troubles neuromusculaires dans les affections neurodégénératives.

Nous détaillerons par la suite les principales indications expérimentées en médecine et ayant fait l'objet de publications.

## **II. Cannabis et douleur.**

La douleur est, comme nous l'avons déjà évoqué, l'une des indications les plus anciennes du cannabis thérapeutique.

Jusqu'au début des années 1990, seule l'expérimentation médicale permettait de prêter un intérêt à la plante dans l'analgésie. Puis les récentes découvertes pharmacologiques de ces 10 dernières années, en particulier l'identification de récepteurs spécifiques des cannabinoïdes et la synthèse de ligands, agonistes ou antagonistes, sont venues soutenir cette hypothèse.

### **1. Rappel sur la transmission de la douleur.**

Afin de mieux comprendre les bases pharmacologiques de l'effet antalgique des composés du cannabis, il est important de rappeler brièvement la physiopathologie de la douleur.

Les « détecteurs » de la douleur sont des récepteurs périphériques appelés nocicepteurs, situés au niveau cutané, viscéral, articulaire ou musculaire. Ils sont activés par divers stimuli. Ces derniers peuvent être thermiques, mécaniques, chimiques ; il peut aussi s'agir de substances endogènes dites algogènes comme les prostaglandines, les leucotriènes ou la substance P.

Le signal perçu au niveau des nocicepteurs, l'influx nociceptif, est transmis le long de fibres nerveuses qui se terminent dans la corne postérieure de la moelle épinière.

Le relais est ensuite pris par des neurones spinaux. Par l'intermédiaire de neuromédiateurs (substance P, glutamate, somatostatine), l'influx est acheminé jusqu'au cerveau, vers des zones spécialisées dans l'intégration du message nociceptif comme le thalamus ou la formation réticulée bulbaire puis le cortex cérébral : la sensation douloureuse est alors ressentie.

A tous les niveaux de ce circuit de transmission de la douleur, il existe des systèmes de contrôles inhibiteurs qui diminuent physiologiquement les sensations douloureuses. Cependant, quand les stimulations nociceptives sont trop importantes, ils ne suffisent plus à les moduler et il y a rupture de l'équilibre en faveur des messages nociceptifs : la douleur apparaît.

Le plus connu de ces systèmes de contrôle de la nociception est celui des peptides opioïdes : ce sont des substances endogènes présentes dans le cerveau qui ont la même action que la morphine. Elles se fixent sur les mêmes récepteurs spécifiques  $\mu$  (mu),  $\kappa$  (kappa),  $\delta$  (delta) ou  $\sigma$  (sigma), comme si l'organisme synthétisait sa propre morphine.

On trouve parmi elles, les enképhalines (met-enképhalique, leu-enképhaline), les endorphines ou encore les dynorphines.

On distingue deux grands types de douleur selon les mécanismes qui les engendrent (45) :

- la douleur par excès de nociception : la stimulation des nocicepteurs est forte, les systèmes de contrôle sont dépassés.
- la douleur par désafférentation, dite neuropathique : un élément des voies nerveuses nociceptives que nous avons décrites est lésé ou irrité. Dans ce cas, les systèmes inhibiteurs de la douleur sont inopérants.

Certaines douleurs peuvent être d'origine mixte : les deux mécanismes peuvent être impliqués.

A ces phénomènes physiques, s'ajoute une dimension psychologique de la douleur : une plainte douloureuse est toujours teintée d'affects (histoire du malade, circonstance de la douleur, son évolution, expériences antérieures, facteurs sociaux) lui conférant une signification propre au patient.

Il est capital pour traiter une douleur d'en déterminer l'origine ou au moins le mécanisme car selon son type, on ne fera pas appel aux mêmes médicaments.

## **2. Mode d'action des cannabinoïdes dans la douleur.**

Plus la recherche sur le mode d'action des cannabinoïdes dans la douleur avance, plus celui-ci se révèle multiple et complexe.

On connaît aujourd'hui les trois grands niveaux d'action des cannabinoïdes sur le circuit de transmission de la douleur (46) :

- le niveau central ou supraspinal,
- le niveau spinal,
- le niveau périphérique.

Cette découverte a nécessité le recours à des expérimentations sur l'animal : des douleurs sont produites artificiellement (14) et on observe l'effet de l'injection en différents endroits de ligands agonistes et antagonistes.

Pour induire une douleur aiguë, l'animal est soumis à un bref stimulus nociceptif thermique (patte ou queue sur une plaque chauffante) ou mécanique (compression d'une patte). La réponse douloureuse est objectivée par le comportement de l'animal (retrait, battement de la queue, léchement de la patte, sauts) ou par des mesures électrophysiologiques.

Pour provoquer une douleur chronique, on injecte en sous-cutanée sous la patte postérieure des produits générateurs d'un processus inflammatoire donc douloureux (carragénine, levure, capsaïcine), responsables d'une lésion ou d'une irritation tissulaire ou nerveuse. On mesure les résultats de la même façon, par observation du comportement (boitement, léchement, retrait de la patte) ou par électrophysiologie.

Au niveau central : l'administration d'un agoniste cannabinoïde des récepteurs CB1 et CB2, le WIN 55 121-2, directement dans les ventricules cérébraux supprime la réponse au stimulus douloureux.

Une expérience a permis de déterminer précisément les zones du cerveau impliquées dans l'analgésie liée aux cannabinoïdes (47) : des micro-injections de WIN 55 121-2 ont été réalisées dans 17 régions cérébrales et la réponse à un stimulus nociceptif a été enregistrée. Dans 7 zones seulement, l'agoniste a eu un effet antalgique : l'induction d'une analgésie par les cannabinoïdes au niveau central fait intervenir principalement l'amygdale, le noyau ventro-postéro-latéral du thalamus et la matière grise péri-aqueducule.

Au niveau spinal : l'administration dans l'espace subarachnoïde d'un agoniste cannabinoïde provoque une antinociception (48). La réponse au cannabinoïde a pu être établie comme précédemment par l'observation du comportement, par des mesures électrophysiologiques mais également par la variation de l'expression d'un marqueur de la douleur dans la corne dorsale de la moelle épinière, le gène *c-fos* ; il code pour la protéine *fos*, de fonction inconnue, mais considérée comme un très bon marqueur de l'activation des systèmes nocicepteurs médullaires (49).

Au niveau périphérique : de découverte récente, l'implication d'une action périphérique dans l'analgésie des cannabinoïdes pourrait s'avérer très intéressante pour le développement d'analgésiques dépourvus d'effets psychotropes (50).

Dans des douleurs induites par administration sous-cutanée de formol, les cannabinoïdes, à des doses n'entraînant pas d'effets systémiques, ont montré une action antalgique locale (51).

Parallèlement à l'identification des différents sites d'action des cannabinoïdes dans l'analgésie, il a été clairement établi que cet effet antalgique du cannabis passait par l'activation des récepteurs, en particulier celle des récepteurs CB1.

Tout d'abord, l'administration d'un énantiomère du WIN 55 212-2, le WIN 55 212-3, n'a donné aucun effet antalgique (49). Or comme nous l'avons vu, la fixation aux récepteurs est stéréospécifique et seule la forme lévogyre, donc le WIN 55 212-2, peut s'y lier pour les activer. L'effet observé avec le WIN 55 212-2 provient donc bien de la fixation du ligand aux récepteurs.

Toutefois le WIN 55 212-2 n'est pas un agoniste spécifique des récepteurs CB1. Il a donc fallu utiliser un antagoniste spécifique des CB1, le SR 141716A, pour déterminer si l'effet était lié à l'activation des récepteurs CB1, CB2 ou des deux.

Dans les expériences précédentes, on a administré cet antagoniste avant l'injection de l'agoniste. Aucun effet antalgique n'a été observé : effectivement les récepteurs CB1 étant bloqués par l'antagoniste, l'agoniste n'a pu s'y fixer pour exercer son action. En revanche, il a pu se fixer sur les récepteurs CB2 mais sans aucune manifestation antalgique : les récepteurs CB1 sont donc impliqués dans l'effet analgésique des cannabinoïdes, alors que les récepteurs CB2 ne le sont pas (49).

Une preuve supplémentaire de l'intervention des récepteurs CB1 a été apportée par l'absence d'effet antalgique des cannabinoïdes chez des souris génétiquement modifiées n'exprimant pas les récepteurs CB1 (46).

Concernant la composante périphérique de l'analgésie des cannabinoïdes, une récente étude a montré qu'elle pourrait faire appel également aux récepteurs CB2 (35). L'injection locale d'un agoniste spécifique des récepteurs CB2, l'AM 1241, a diminué la douleur après stimulus thermique. Cet effet a été bloqué par un antagoniste spécifique des CB2, l'AM 630, et non bloqué par un antagoniste spécifique des CB1, l'AM 251.

Ceci n'est toutefois pas relayé pour l'instant par une réalité anatomique : en effet, les récepteurs CB1 sont synthétisés au niveau du ganglion rachidien et sont insérés sur les terminaisons nerveuses périphériques, ce qui n'est pas le cas des CB2.

Actuellement les chercheurs se penchent sur le mécanisme intime de l'analgésie des cannabinoïdes : nous savons qu'un stimulus douloureux active les récepteurs CB1 au niveau central, au niveau de la moelle épinière et au niveau périphérique, mais que résulte-t-il de cette activation ?

Plusieurs hypothèses sont avancées. Elles seraient peut être concomitantes :

- une modulation des processus inflammatoires que nous détaillerons plus loin,
- une inhibition directe de la libération du GABA dans la matière grise péri-aqueducale et la partie rostro-ventro-médiane de la moelle (52),
- une inhibition directe du glutamate au niveau de la moelle épinière (52),
- une désinhibition de la libération de dopamine, qui se fixerait alors sur ses récepteurs D<sub>2</sub> : les effets antalgiques du  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol sont en effet supprimés lors de l'administration conjointe d'un antagoniste des récepteurs D<sub>2</sub> et ils sont potentialisés lors de la co-administration d'agoniste des récepteurs D<sub>2</sub> (53),
- une désinhibition de la libération de la noradrénaline qui se lierait à ses récepteurs  $\alpha_2$  spinaux : cette hypothèse est basée sur l'observation qu'une administration de yohimbine, antagoniste des récepteurs  $\alpha_2$ , a diminué l'analgésie due au  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol (54),
- une désinhibition de la libération des peptides opioïdes qui se lieraient à leurs récepteurs  $\mu$  centraux et des récepteurs  $\kappa$  spinaux. De nombreuses observations cliniques et biochimiques constituent la base d'une éventuelle interaction des systèmes cannabinoïde et opioïde (49), qui pourrait conduire en thérapeutique à l'utilisation des cannabinoïdes pour potentialiser les morphiniques voire de diminuer les doses administrées (55) :
  - chez des rats traités de façon chronique par le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol ou exposés en période périnatale, un syndrome de sevrage a été provoqué par l'administration de naloxone, antagoniste des récepteurs aux opiacés (56),



- chez ces mêmes rats, on a constaté une diminution des effets antalgiques de la morphine ; les rats y sont moins sensibles (56),
- chez des rats dépendants à la morphine, la naloxone a, comme attendu, provoqué un syndrome de sevrage, que l'injection de  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol a fait régresser (56),
- un traitement chronique aux opiacés a induit la transcription de gènes codant pour les précurseurs des opioïdes endogènes dans différentes régions du cerveau, notamment la matière grise péri-aqueducale et dans la moelle épinière (56),
- l'injection de  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol dans l'espace subarachnoïdien augmente la quantité d'opioïdes endogènes (dynorphine A, leu-enképhaline) dans la moelle épinière (56).

Pour s'assurer du rôle des récepteurs opioïdes dans l'analgésie des cannabinoïdes, il apparut évident d'observer les effets de la naloxone. Or certains auteurs parvinrent à bloquer l'action du  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol, d'autres non (57). Ces résultats discordants trouvent une explication dans les conditions expérimentales : selon les cas, l'antagoniste morphinique ne s'est pas fixé sur les mêmes sous-récepteurs  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$  ou  $\sigma$ , ni de la même manière. Des études utilisant des antagonistes spécifiques de chaque sous-type ont montré que seuls les récepteurs  $\mu$  et  $\kappa$  étaient concernés par l'interaction avec les cannabinoïdes (58).

### **3. Etudes cliniques des cannabinoïdes dans la douleur.**

Si l'effet antalgique des cannabinoïdes a été démontré chez l'animal, peu d'essais cliniques randomisés en double aveugle chez l'homme sont disponibles dans la littérature. Ces études comportent un nombre de patients souvent insuffisant et très peu d'entre elles comparent les cannabinoïdes à des molécules de référence dans le traitement de la douleur.

Le premier essai date de 1975 (59). 10 patients ayant des douleurs d'origine cancéreuse ont été randomisés dans plusieurs bras :  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol à 5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg *per os* et placebo *per os*. Le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol s'est révélé plus efficace que le placebo mais aux deux doses les plus fortes donc au prix d'effets indésirables importants (sommolence, confusion).

La même équipe a ensuite inclus 36 patients souffrant de douleurs cancéreuses dans un essai comparant  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol 10 et 20 mg *per os* et codéine 60 mg et 120 mg *per os* : l'effet antalgique du  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol 10 mg est équivalent à celui de la codéine à 160 mg.

Une autre étude a été conduite sur les douleurs postopératoires (60), comparant un agoniste cannabinoïde, le lévonantradol, par voie intra-musculaire (1,5 mg, 2 mg, 2,5 mg et 3 mg) à un placebo. La douleur a été mieux soulagée dans le groupe lévonantradol, sans mise en évidence d'une relation dose-effet.

Sur un troisième type de douleur, due à une lésion de la moelle épinière, le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol à 5 mg a été comparé à la codéine 50 mg chez un seul patient en prise alternée sur 5 mois (61). Les résultats ont confirmé la première étude : le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol est équivalent à la codéine.

Plus récemment la firme GW Pharmaceuticals qui développe un spray buccal à base de cannabis a présenté les résultats intermédiaires de ses études de phase III dans la douleur chronique chez 350 patients atteints de sclérose en plaques qui se sont déroulées en Grande-Bretagne : les malades traités « ont tiré un bénéfice statistiquement important sur la douleur et le sommeil ».

D'autres essais avec ce produit sont en cours dans les douleurs cancéreuses.

Ces trop rares résultats en faveur d'un pouvoir analgésique des dérivés du cannabis sont contredits par 3 essais ne montrant aucun effet thérapeutique :

- $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol en intra-veineuse versus diazépam intra-veineux dans des douleurs dentaires chez 10 patients ayant subi une extraction dentaire (62) : le diazépam a été plus efficace,
- cannabidiol *per os* versus placebo chez 10 patients ayant des douleurs neuropathiques chroniques (63).

L'hypothèse avancée chez l'animal que les cannabinoïdes seraient plus efficaces que la morphine dans les douleurs neuropathiques (14) n'a pas encore été confirmée chez l'homme ; elle trouve cependant une base anatomique dans le fait que les fibres nerveuses impliquées dans ce type de douleur sont plus riches en récepteurs CB1 qu'en récepteurs  $\mu$  opioïdes (64).

- benzopyranopéridine *per os*, analogue du  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol, versus placebo et codéine *per os* chez 37 patients cancéreux (65).

Dans ces deux derniers essais, le cannabinoïde n'a pas été plus efficace que le placebo.

On trouve à côté de ces essais cliniques contrôlés quelques cas isolés tendant à attribuer un effet analgésique aux cannabinoïdes. Il est intéressant de noter que ces observations sont faites avec du cannabis inhalé puisqu'il s'agit de patients souffrant de douleurs avouant un usage de la plante.

Ainsi des améliorations de sensations douloureuses ont été enregistrées dans 4 cas de syndrome du membre fantôme, chez un patient souffrant de migraine, un autre d'une tumeur cérébrale et 2 de spasmes douloureux (37).

Une enquête a été menée chez 15 patients ayant des douleurs chroniques et fumant du cannabis, par l'intermédiaire d'un questionnaire : 12 d'entre eux rapportent une amélioration des douleurs et de leur humeur, 11 une amélioration du sommeil présentant un bénéfice direct sur la douleur (66).

Trop peu de résultats probants et concordants sont disponibles aujourd'hui ; de nouveaux essais, incluant un plus grand nombre de patients, doivent être réalisés, en ciblant les différents types de douleur.

On pressent toutefois un réel potentiel analgésique des cannabinoïdes, qui pourraient constituer un outil thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge de la douleur, parfois encore délicate malgré l'amélioration de l'accessibilité des morphiniques.

L'espoir réside dans des molécules plus maniables et présentant moins d'effets indésirables. Concernant ce dernier point, il n'est pas exclu, mais difficile à démontrer pour l'instant, que la somnolence et l'euphorie, effets secondaires typiques et quasiment systématiques des cannabinoïdes, ne soient pas favorables et pour partie responsable de leur activité analgésique.

### **III. Cannabis et nausées / vomissements chimio-induits.**

Les nausées / vomissements sont un effet indésirable très connu et très fréquent des traitements anti-cancéreux. Les prévenir efficacement a toujours été une priorité pour les médecins ; leur impact est important en terme de qualité de vie et de nutrition chez des patients déjà affaiblis psychologiquement et physiquement par leur maladie.

L'arrivée des sétrons sur le marché, en renfort des corticoïdes et des neuroleptiques, a contribué à réduire considérablement la survenue des épisodes de nausées ou vomissements lors des cures de chimiothérapie, mais malgré tout, certains patients ne répondent pas à ces molécules et la poursuite des traitements anti-cancéreux peut être remise en cause.

C'est pourquoi la recherche pharmaceutique ne s'est pas arrêtée là et s'intéresse aux cannabinoïdes. Leur intérêt, bien que contesté (67), a été retenu : dans cette indication, après échec des traitements habituels, deux spécialités contenant des cannabinomimétiques, le dronabinol et la nabilone, ont été mises sur le marché aux Etats-Unis, en Grande-Bretagne et au Canada.

L'une d'entre elles peut également être obtenue en France, mais dans le cadre législatif restreint d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation.

On peut préciser ici que les cannabinoïdes ont peu d'efficacité dans les nausées et les vomissements d'étiologies différentes répondant à d'autres mécanismes physiopathologiques (9).

## **1. Rappel des mécanismes physiopathologiques des nausées / vomissements chimio-induits.**

Il existe trois types de nausées / vomissements consécutifs à l'administration d'agents cytotoxiques (68) selon leur origine neurophysiologique et leur moment de survenue :

- les nausées / vomissements aigus, dans les 24 premières heures,
- les nausées / vomissements retardés, après les 24 premières heures,
- les nausées / vomissements anticipés, non liés aux cytotoxiques.

Les nausées / vomissements aigus sont d'origine périphérique : ils sont dus à la toxicité directe des anti-cancéreux sur les cellules entérochromaffines du tube digestif. Leur destruction massive libère une grande quantité de sérotonine qui se fixe sur ses récepteurs 5 HT<sub>3</sub> (5 hydroxytryptamine 3) sérotoninergiques du nerf vague pour le

stimuler ; ce dernier active ensuite le centre du vomissement situé dans le bulbe cérébral, directement ou via la Trigger zone de l'*area postrema*.

Les sétrons, antagonistes des récepteurs 5 HT<sub>3</sub>, agissent en saturant ces récepteurs et ainsi empêchent la sérotonine libérée de façon inappropriée de s'y fixer pour provoquer les nausées et / ou les vomissements.

La physiopathologie des nausées / vomissements retardés est moins connue, du fait de l'absence de modèle animal.

Le pic de sérotonine libérée par les cellules du tube digestif est maximum au bout de 24 heures ; ce neuromédiateur ne serait donc pas impliqué dans les nausées / vomissements retardés. Ceci est confirmé par l'inefficacité des anti-5 HT<sub>3</sub> dans ce cas.

Plusieurs possibilités sont évoquées pour expliquer cette toxicité retardée (68) :

- la destruction des cellules de la muqueuse digestive offre une brèche au passage de substances émétisantes comme des endotoxines dans la circulation sanguine,
- le ralentissement de la motricité du tube digestif, qui atteint son maximum au deuxième jour suivant le traitement,
- un œdème cérébral provoqué par certains cytotoxiques pourrait potentialiser les stimuli émétogènes ; ce mécanisme est la base de l'utilisation des corticostéroïdes comme anti-émétiques en Oncologie,
- enfin un rôle probable de la dopamine, d'où l'administration de molécules antidopaminergiques (métoclopramide, chlorpromazine, dompéridone, alizapride...).

Les nausées / vomissements anticipés répondent à un conditionnement de type pavlovien chez les sujets ayant vomi lors de chimiothérapies antérieures ; ils ne sont pas du tout liés aux cytotoxiques eux-mêmes mais relèvent plutôt de phénomènes psychologiques.

Tous les anti-cancéreux n'ont pas le même pouvoir émétisant (69), le cisplatine étant le plus toxique. Le plus souvent plusieurs molécules sont associées pour augmenter l'efficacité anti-tumorale ; le risque d'effet indésirable digestif est donc plus important et difficile à évaluer.

Des facteurs individuels liés au patient font également varier la fréquence et l'intensité des nausées / vomissements chimio-induits : le sexe et l'âge, les femmes et les jeunes y étant plus sensibles, l'environnement (cadre hospitalier, odeurs...) ou encore les antécédents de nausées / vomissements (mal des transports ou intervention chirurgicale par exemple) qui les favorisent.

Le mode d'action anti-émétique des cannabinoïdes n'est pas encore précisé et demeure incertain : il serait plutôt d'origine centrale (34) mais ne serait pas médié par les récepteurs CB1 ou CB2. Cette hypothèse ne fait cependant pas l'unanimité des spécialistes (70) : des études ont en effet montré que l'administration préalable d'un antagoniste des CB1 supprimait l'activité anti-émétique de l'agoniste WIN 55 212-2 (71, 72).

Les récepteurs CB2 ne semblent effectivement pas concernés puisque l'administration d'un antagoniste spécifique des CB2 n'a eu aucune conséquence sur l'action anti-émétique de l'agoniste (72).

Une interaction directe de l'anandamide, cannabinoïde endogène, avec les récepteurs 5 HT3 de la sérotonine, a été mise en évidence : l'anandamide semble capable de se lier à ces récepteurs et ainsi d'empêcher le neuromédiateur d'exercer son effet toxique. Ce mode d'action se rapprocherait de celui des sétrons (30).

Pour le moment, aucune observation similaire n'a été faite avec les cannabinoïdes naturels du cannabis ou avec les cannabinoïdes synthétiques.

## **2. Etudes cliniques des cannabinoïdes dans les nausées / vomissements chimio-induits.**

L'effet anti-émétique du cannabis était déjà connu depuis longtemps lorsque de jeunes patients cancéreux familiers de son usage récréatif rapportèrent à leurs médecins le bénéfice qu'ils en tiraient sur les nausées / vomissements consécutifs à leurs traitements cytotoxiques (44).

Il n'en fallut pas plus pour attirer l'attention des chercheurs de l'Université de Harvard, notamment celle de Lester Grinspoon. Etant lui-même concerné puisque son propre fils utilisa le cannabis lors de son traitement chimiothérapique (43), il fut à l'origine d'un regain d'intérêt de la médecine oncologique pour cette substance dans les années 1980.

Sallan en 1975 (73) compare pour la première fois le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol à un placebo dans les nausées / vomissements chimio-induits chez 22 patients résistants aux traitements habituels (antidopaminergiques, corticoïdes). Le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol s'avère plus efficace que le placebo mais tous les malades décrivent des effets indésirables importants à type d'euphorie ou de sédation. De nombreux essais sont venus par la suite corroborer ces résultats.

Une revue de 30 essais randomisés menés ensuite pour comparer les cannabinoïdes aux molécules de référence (74), exceptés les anti-5 HT3, conclut à la supériorité de la nabilone *per os*, du dronabinol *per os* et du lévonantradol par voie intra-musculaire par rapport aux neuroleptiques (métoclopramide, chlorpromazine, halopéridol, dompéridone, alizapride).

Il semble cependant que leur efficacité soit limitée et ne se manifeste que lors de chimiothérapies faiblement à modérément émétisantes.

Dans 18 essais sur 30, les patients ont été interrogés sur leur préférence pour l'un des traitements : malgré des effets indésirables (somnolence, réactions dysphoriques, ataxie, troubles visuels, sécheresse de la bouche) plus fréquents qu'avec les traitements habituels, ils se sont prononcés significativement en faveur des cannabinoïdes.



Un essai clinique étudie l'intérêt de l'association des cannabinoïdes et des neuroleptiques et / ou des corticoïdes (75) : il montre que l'association du dronabinol avec un neuroleptique est plus efficace que chaque médicament administré séparément et que l'association nabilone-neuroleptique l'est également plus que l'association corticoïde-neuroleptique.

L'étude oriente encore un peu plus vers un véritable intérêt des cannabinoïdes en association aux autres anti-émétiques puisqu'elle révèle que les neuroleptiques semblent s'opposer aux effets dysphoriques des cannabinoïdes.

Récemment le  $\Delta^8$ -tétrahydrocannabinol, moins psychotrope et plus stable chimiquement (il ne s'oxyde pas en cannabinoïde contrairement au  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol), a fait l'objet d'un essai versus métoclopramide dans les nausées / vomissements chez des enfants atteints de cancers hématologiques (76). Il était prévu initialement une randomisation en double aveugle mais la persistance des nausées / vomissements dans l'un des deux bras a conduit, pour des raisons éthiques, les responsables à passer à un essai en ouvert.

Le  $\Delta^8$ -tétrahydrocannabinol a été administré 2 heures avant le traitement anti-cancéreux et poursuivi 24 heures après. 480 cycles de chimiothérapie, comportant de nombreuses drogues ayant un pouvoir anti-émétique différent, ont été étudiés, des plus toxiques au moins toxiques (69) : cytarabine, dactinomycine, méthotrexate, cyclophosphamide, procarbazine, doxorubicine, vincristine, vinblastine, bléomycine, étoposide ou encore thioguanine.

Aucun épisode de nausées / vomissements n'est survenu dans les 24 heures ni au-delà ; dans tous les cas, lorsque le traitement a été suspendu avant 24 heures, des nausées / vomissements sont apparus.

Les enfants étant, comme nous l'avons vu, moins sensibles à l'action psychotrope des cannabinoïdes (principal effet indésirable retrouvé chez les adultes), en raison d'une immaturité des récepteurs CB1 et CB2 et le  $\Delta^8$ -tétrahydrocannabinol étant moins psychotrope que le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol, le traitement a été très bien toléré.

Cette faible toxicité et sa grande efficacité ont donné au  $\Delta^8$ -tétrahydrocannabinol la préférence des enfants par rapport au métoclopramide.

Les résultats positifs de cette étude suggèrent, comme nous l'avons évoqué, un mécanisme d'action différent de l'activation des récepteurs CB1 (30).

Poursuivant cette tendance à limiter les effets psychotropes des cannabinoïdes tout en préservant leur efficacité dans les nausées / vomissements chimio-induits, la recherche pharmaceutique développe actuellement un nouveau dérivé, le HU 211 ou dexamabinol qui aurait un très fort potentiel anti-émétique et aucune activité psychotrope (77). Le dexamabinol n'a aucune affinité pour les récepteurs CB1 ou CB2 : dans l'état actuel de nos connaissances, il n'est pas possible de préciser davantage son mode d'action dans cette indication.

Dans les années 1990, alors que des études cliniques tentent de mettre en évidence l'intérêt anti-émétique des cannabinoïdes, arrivent sur le marché les sétrons, antagonistes des récepteurs 5 HT3 de la sérotonine, d'une grande efficacité et très bien tolérés, devenus très rapidement traitement de référence des nausées / vomissements chimio-induits.

Jusqu'alors aucune comparaison n'avait été établie entre les cannabinoïdes et les anti-5 HT3. Mais en 2001, dans une étude expérimentale (78) sur 13 volontaires sains, le cannabis fumé a faiblement réduit l'incidence des vomissements provoqués par absorption de sirop d'ipéca, alors que l'ondansétron, anti-5 HT3, les a complètement supprimés. Il est bien évident que cette seule observation ne suffit pas à conclure, d'autant plus que dans ce cas les nausées / vomissements ne sont pas chimio-induits, mais il apparaît déjà peu probable que les cannabinoïdes soient plus anti-émétiques que les sétrons.

Ceci pose le problème de la place des cannabinoïdes dans l'arsenal thérapeutique des médecins : ils sont certes efficaces mais pour l'instant moins que d'autres molécules mieux connues donc plus sûres et faciles à utiliser. Ils pourraient malgré tout être utiles en association ou dans certains cas de résistance aux anti-5 HT3.

De plus, tout particulièrement dans cette indication, la voie d'administration suscite de nombreuses questions. Des recherches ont démontré que fumer le cannabis serait plus efficace que l'absorption orale de dronabinol (9) : d'une part, la voie orale n'est pas la meilleure en cas de nausées / vomissements et d'autre part, elle ne permet pas non plus l'absorption la plus rapide du principe actif.

Certains auteurs attribuent la supériorité du cannabis fumé à la présence des autres molécules, comme le cannabinoïde ou le cannabidiol, mais rien n'a pu être prouvé malgré de nombreuses expériences aux Etats-Unis (43).

D'un point de vue éthique, il est inconcevable de ne pouvoir proposer aux patients que de fumer le cannabis. La mise au point de formes galéniques adaptées, comme les aérosols, les formes rectales ou sublinguales, sera donc une étape primordiale avant d'envisager d'élargir la prescription des cannabinoïdes dans cette indication.

En conclusion, les études restent encore trop peu nombreuses et trop peu convaincantes pour mettre les cannabinoïdes à disposition des oncologues en pratique courante, particulièrement concernant leur pouvoir anti-émétique comparé aux anti-5 HT3, leur posologie et leur schéma d'administration. En outre, aucune étude ne s'est intéressée à l'efficacité spécifique des cannabinoïdes sur les différentes molécules anti-cancéreuses ; or il s'agit d'une notion indispensable pour une prévention optimale des nausées / vomissements.

Il reste également à définir clairement et à évaluer l'activité immunomodulatrice des cannabinoïdes ; il serait peu judicieux de traiter les nausées / vomissements avec des principes actifs induisant une baisse de l'immunité chez des patients déjà immunodéprimés par les traitements cytotoxiques.

#### **IV. Cannabis et troubles neurologiques.**

Depuis une dizaine d'années, le potentiel thérapeutique du cannabis dans les troubles neurologiques ne cesse de se développer. Même si les études cliniques chez l'homme n'ont pas été très nombreuses, des travaux ont permis de progresser dans la compréhension des mécanismes neurobiologiques de certaines pathologies. Ces derniers pourraient être mis à profit pour la mise au point de nouveaux médicaments.

La recherche s'est principalement intéressée à la sclérose en plaques, aux lésions médullaires, plus récemment au pouvoir neuroprotecteur des cannabinoïdes, aux mouvements anormaux rencontrés notamment dans la maladie de Parkinson ou la Chorée de Huntington et à l'épilepsie.

La sclérose en plaques et les dommages physiques liés aux lésions médullaires sont d'ailleurs un des trois axes officiels de la recherche sur les cannabinoïdes en France et en Grande-Bretagne.

L'absence de traitements efficaces à l'heure actuelle a probablement été un argument pris en compte par les gouvernements pour donner leur approbation aux futurs essais cliniques.

## **1. Sclérose en plaques et lésions médullaires.**

La sclérose en plaques est une maladie neurologique dégénérative caractérisée par une destruction de la gaine protectrice des fibres nerveuses, la myéline. Les fibres ainsi altérées ne conduisent plus l'influx nerveux.

Cette destruction de la gaine de myéline est d'origine auto-immune : l'organisme développe des anticorps contre cette substance, qui pourtant lui est propre.

De nombreux symptômes sont associés à cette réaction immunitaire non appropriée :

- spasticité, définie comme une résistance à l'étirement du muscle et une augmentation des réflexes tendineux,
- spasmes musculaires involontaires douloureux,
- troubles de la coordination et de l'équilibre,
- tremblements,
- constipation,
- incontinence urinaire par perte du contrôle sphinctérien.

Elle évolue par poussées, en général de plus en plus graves. Entre ces poussées, les signes cliniques peuvent disparaître mais des séquelles peuvent aussi persister.

Des symptômes analogues sont observés chez des patients devenus tétraplégiques ou paraplégiques suite à des lésions de la moelle épinière.

Les témoignages isolés de patients atteints de sclérose en plaques qui trouvent un soulagement, que ce soit de leurs spasmes, de leurs douleurs ou de leur état psychique, en consommant du cannabis, ne manquent pas (79, 80).

112 personnes ont répondu à un questionnaire établi afin de mieux cerner les effets bénéfiques ressentis avec le cannabis fumé : la spasticité est le principal signe clinique de leur maladie diminué par les cannabinoïdes. Puis viennent la douleur chronique, les spasmes musculaires, les tremblements et leur état moral, tous améliorés pour plus de 90 % des patients (79).

La réponse à ce questionnaire n'est évidemment que subjective ; ceci est également tout le problème des essais cliniques randomisés dans cette indication : très peu d'entre eux montrent une réponse objective au traitement, c'est-à-dire que l'on peut mesurer.

Ils ne mettent en évidence que l'appréciation des patients eux-mêmes. Or l'effet antalgique des cannabinoïdes que nous avons vu précédemment, la sédation et l'euphorie peuvent interférer dans l'interprétation d'une éventuelle activité thérapeutique sur la spasticité ou les tremblements. On imagine très bien que chez ces patients ayant une pathologie lourde, le simple fait de soulager une douleur chronique peut être considéré comme un résultat très positif sur l'ensemble des signes cliniques.

A l'inverse de ces nombreux rapports de cas, seulement 4 essais randomisés en double ou simple aveugle ont été réalisés versus placebo en 15 ans dans la sclérose en plaques, 3 avec le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol à des doses comprises entre 5 mg et 15 mg (81,82,83) et un avec la nabilone (37), dans de petites séries de patients (9, 12, 8 et 16 patients).

Un seul des 3 essais (81) utilisant le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol conclut à une amélioration objective significative de la spasticité, les deux autres (82, 83) n'ont montré qu'une amélioration subjective des tremblements ou de la spasticité.

Dans l'étude nabilone versus placebo (37), 6 patients sur 10 ont rapporté un effet analgésique, une relaxation musculaire et une amélioration de leur sommeil.

La nabilone a également été comparée au placebo dans un essai croisé en double aveugle (84) : nabilone *per os* les jours impairs pendant 4 semaines puis placebo *per os* pendant 4 semaines. Ce cycle de 8 semaines a été répété une fois. Une diminution subjective des spasmes douloureux et une réduction de la fréquence des mictions nocturnes pendant les deux phases de nabilone ont été relatées par l'unique patient inclus.

Aucun résultat univoque ne peut finalement être tiré de ces quelques études, alors que les effets évoqués par les patients fumant du cannabis semblent prometteurs. Une fois de plus, le problème du produit actif choisi pour les essais est remis en cause ; le cannabis fumé, par la complexité de sa composition, n'est-il pas plus efficace qu'un cannabinoïde isolément ?

Un essai randomisé en double aveugle avec du cannabis fumé, malgré les difficultés éthiques, a été mené en 1994 (85) ; il a montré une amélioration subjective et objective de la spasticité.

Là encore, l'explication réside peut être en partie dans l'effet sédatif, euphorisant ou antalgique des autres cannabinoïdes comme le cannabinoïde ou le cannabidiol.

Cependant le dernier essai en date des cannabinoïdes sur la spasticité, publié en 2002 (86), a randomisé 16 patients présentant une sclérose en plaques en 3 bras : huile de cannabis *per os*,  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol 5 mg *per os* 2 fois par jour et placebo. Aucune amélioration avec les cannabinoïdes n'a été observée par rapport au placebo mais les patients ont rapporté beaucoup d'effets indésirables. Les posologies semblent, de l'avis même des auteurs, avoir été un peu trop faibles.

Concernant les lésions médullaires, un questionnaire du même type que pour la sclérose en plaques a été soumis à 24 patients atteints fumant du cannabis (87) : pour 21 d'entre eux, cette pratique améliore leur spasticité.

Cette observation n'est pas confirmée par la seule étude disponible (88). 10 patients ont été suivis dont 8 ayant une spasticité sévère. Seulement 5 améliorations subjectives ont été relevées et de plus, 2 malades ont vu leurs symptômes urinaires s'aggraver.

On sait aujourd'hui créer un modèle animal développant une maladie proche de la sclérose en plaques, l'encéphalomyélite auto-immune (80).

Des expériences ont permis d'affirmer l'implication des récepteurs des cannabinoïdes dans leur activité anti-spastique :

- d'une part des CB1 : l'activité de l'agoniste WIN 55 212-2 n'a pas été reproduite avec son énantiomère qui ne peut pas se fixer aux récepteurs du fait de sa stéréochimie (80).

De plus, un antagoniste sélectif des CB1 administré préalablement a diminué l'effet du WIN 55 212-2 (89),

- d'autre part des CB2 : un prétraitement avec un antagoniste spécifique des CB2 a limité l'action du WIN 55 212-2, agoniste des CB1 et des CB2 (89).

On ignore toutefois pour l'instant leur rôle exact ; les récepteurs CB2 pourraient agir sur le système immunitaire et ainsi limiter la réaction inappropriée de l'organisme. Les effets immunomodulateurs du cannabis sont encore peu connus.

Chez l'animal malade, l'anandamide augmente la production d'interleukine-6, capable de réduire la démyélinisation (80).

Quant aux récepteurs CB1, la diminution de la libération du glutamate qu'ils engendrent dans les zones régissant la motricité pourrait être une voie de recherche du mode d'action des cannabinoïdes dans la spasticité (90).

De même, les mécanismes neuroprotecteurs des cannabinoïdes, que nous développerons ultérieurement, seraient également susceptibles de restreindre les lésions nerveuses de la sclérose en plaques (67).

Les endocannabinoïdes semblent avoir un rôle prépondérant dans les manifestations de la sclérose en plaques.

Une augmentation importante des taux de cannabinoïdes endogènes a été mesurée dans le cerveau et dans la moelle épinière d'animaux malades tandis que la densité des récepteurs CB1 dans le striatum et des régions corticales est diminuée (80) ; l'origine physiopathologique de ces modifications est inconnue.

De plus, l'administration d'un antagoniste des deux types de récepteurs aux cannabinoïdes aggrave les tremblements et la spasticité (89). Au contraire, les drogues inhibant la dégradation enzymatique des endocannabinoïdes les améliorent.

Aucun lien n'a pu encore être établi chez l'animal entre la maladie et les endocannabinoïdes. De nombreux points restent à élucider avant de pouvoir véritablement identifier la ou les cibles à atteindre par les médicaments dérivés du cannabis pour traiter les signes de la sclérose en plaques.

Malgré ce contexte encore un peu flou, aussi bien sur la preuve des effets bénéfiques que sur les mécanismes d'action, un médicament ayant montré son efficacité dans la sclérose en plaques et surtout dans les douleurs qui l'accompagnent, dans des études de phase III chez 350 patients, devrait d'ores et déjà être commercialisé fin 2003 par GW Pharmaceuticals.

En outre, un essai multicentrique, mené en Angleterre, incluant, sur 3 ans, 660 patients atteints de sclérose en plaques, est en cours. 3 traitements sont attribués selon la randomisation : cannabis oral,  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol *per os* et placebo (80). Le nombre élevé de patients devrait permettre de mieux percevoir le potentiel des cannabinoïdes dans l'amélioration des symptômes de la sclérose en plaques, en terme d'efficacité, d'innocuité et de tolérance au traitement.



## **2. Neuroprotection.**

Les lésions cérébrales de tout type s'accompagnent de la libération de deux types de médiateurs chimiques : certains leur sont défavorables puisque responsables de dommages nerveux secondaires, d'autres sont au contraire protecteurs, s'opposant à l'extension des altérations. La balance entre les deux définit l'évolution de la pathologie (91).

C'est dans ce cadre qu'a été mis en évidence l'intérêt neuroprotecteur des cannabinoïdes. Des travaux *in vitro* sont menés actuellement pour en comprendre les mécanismes, mais déjà un dérivé cannabinoïde, le HU 211, fait l'objet d'une étude clinique de phase III dans les lésions cérébrales traumatiques (77).

Une neurotoxicité expérimentale peut être produite en exposant une culture de neurones au glutamate ; les cannabinoïdes ajoutés au milieu de culture ont eu un effet préventif sur la mort des cellules nerveuses (92).

De plus, l'agoniste WIN 55 212-2 a montré un effet neuroprotecteur lors d'une déplétion cytotoxique en ions magnésium dans le milieu de culture (93).

Pour nuancer ces effets protecteurs très prometteurs *in vitro*, il est retrouvé dans une étude au contraire une toxicité du  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol sur une culture de neurones (94).

Devant la complexité apparente des différents mécanismes par lesquels les cannabinoïdes sont susceptibles d'induire une neuroprotection, de nombreuses pistes sont explorées par les équipes scientifiques qui s'y intéressent.

Tout d'abord, les cannabinoïdes interagissent de façon certaine avec le glutamate, neuromédiateur qui a la particularité de pouvoir induire une cytotoxicité neuronale conduisant à la mort cellulaire.

Deux voies distinctes permettent aux cannabinoïdes d'inhiber la libération du glutamate :

- la fixation directe aux récepteurs CB1 : la libération du glutamate est inhibée par l'agoniste WIN 55 212-2 mais pas par l'antagoniste spécifique des CB1, le SR 141716A (15),
- le blocage des récepteurs NMDA (N-méthyl D-aspartate) et non NMDA du glutamate par antagonisme (90, 95). Cette propriété a été démontrée pour le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol mais aussi pour le cannabidiol (95). C'est également un des modes d'action déjà connu du HU 211.

Ainsi que le glutamate soit libéré en quantité moindre ou qu'il ne puisse plus activer ses propres récepteurs, il n'exerce plus son action toxique sur les neurones.

Ensuite, des propriétés anti-oxydantes participent à la neuroprotection due aux cannabinoïdes. Le pouvoir anti-oxydant a été démontré (96) par des mesures voltamétriques (capacité des principes actifs à donner un ou des électrons) et par des tests *in vitro* (activité sur une culture de neurones en présence d'agent oxydant).

Une comparaison avec l' $\alpha$ -tocophérol et l'ascorbate a montré que le cannabidiol et le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol ont une activité anti-oxydante supérieure (96).

L'effet anti-oxydant n'implique pas les récepteurs spécifiques des cannabinoïdes (97) : les souris exprimant le récepteur CB1 et les souris ne l'exprimant pas en bénéficient de la même manière.

Enfin, 3 autres observations pourraient mettre en lumière des mécanismes complémentaires de neuroprotection des cannabinoïdes :

- l'administration d'un endocannabinoïde, le 2-arachidonoyl-glycérol, après une lésion cérébrale a limité l'extension des dommages neuronaux : une modulation du tonus vasculaire cérébral, dans le sens d'une opposition à la vasoconstriction,

semble en avoir été en partie responsable (91) ; ce phénomène impliquerait peut être l'endothéline (41),

- des modifications de température au niveau du cerveau sont observées lors de l'exposition aux cannabinoïdes ; or on sait aujourd'hui qu'une légère hypothermie à ce niveau protège de l'ischémie cérébrale.

Toutefois les études divergent sur ce point : certaines ont relevé une augmentation de la température (97), d'autres une diminution (98).

- dans une culture de cellules de gliome de rats, le WIN 55 212-2 et le cannabinoïde ont inhibé la production de NO (monoxyde d'azote) (99) ; le NO est un autre médiateur cytotoxique impliqué dans les maladies neurodégénératives.

Cet effet sur le NO serait lié à l'activation des récepteurs CB1.

Finalement, il apparaît que l'effet neuroprotecteur des cannabinoïdes est d'une part indépendant de l'activation des récepteurs CB1 d'autre part, médié par eux. C'est pourquoi on peut expliquer que le HU 211, qui n'a pas d'affinité ni pour les récepteurs CB1 ni pour les récepteurs CB2, a tout de même un effet neuroprotecteur (77), encore à l'étude pour l'instant.

L'accident vasculaire cérébral ou d'autres phénomènes ischémiques sont les pathologies les plus à même de bénéficier des effets neuroprotecteurs des cannabinoïdes.

Mais du fait de la combinaison avec leurs effets anti-inflammatoires, les cannabinoïdes pourraient devenir des thérapeutiques efficaces dans de nombreuses maladies neurodégénératives inflammatoires.

Il faudra au préalable déterminer le rôle exact des endocannabinoïdes dans les phénomènes de souffrance cellulaire : on a pour l'instant juste observé une augmentation de la synthèse des récepteurs CB1 lors d'un accident vasculaire cérébral reproduit expérimentalement (98) et une augmentation *post-mortem* des concentrations d'endocannabinoïdes dans différents tissus (30).

Depuis peu, un scientifique londonien suggère un intérêt potentiel des cannabinoïdes dans la maladie d'Alzheimer, caractérisée par le dépôt de plaques de protéine  $\beta$ -amyloïde lésant les neurones. Il a constaté *in vitro* que ceux-ci protègent les cellules nerveuses de leur destruction par la protéine (100). Sa théorie n'a encore aucune base pharmacologique mais apporterait beaucoup, si elle s'avérait.

### **3. Mouvements anormaux.**

La maladie de Parkinson, la Chorée de Huntington et le syndrome Gilles de la Tourette sont 3 pathologies dont la symptomatologie comporte des mouvements anormaux.

La présence de récepteurs CB1 dans les ganglions de la base et leur interaction avec la dopamine, le GABA ou encore le glutamate ont suggéré une activité sur la motricité défectueuse de ces affections.

En réalité, peu de données sont disponibles et à l'heure actuelle aucun argument pharmacologique ou clinique n'encourage à lancer des essais cliniques contrôlés.

Dans la maladie de Parkinson, les deux seules études ont conclu à un résultat négatif; l'une a été menée avec du cannabis fumé (98), l'autre avec du cannabidiol (101).

Par l'intermédiaire d'un questionnaire envoyé à tous leurs patients parkinsoniens, des médecins tchèques ont tenté de mettre en évidence un bénéfice du cannabis (102) :

- 46 % des 84 patients ayant indiqué avoir consommé la plante, par voie orale le plus souvent, ont ressenti une amélioration générale des symptômes de la maladie,
- 31 % ont dit avoir constaté une amélioration des tremblements au repos.

Ces seuls résultats sont très insuffisants pour poursuivre les investigations.

En revanche, il a été établi que la nabilone pourrait avoir un intérêt dans les troubles induits par les traitements par la lévodopa ; à long terme la dopathérapie entraîne des dyskinésies. La nabilone a réduit significativement ces dyskinésies dans un essai en double aveugle randomisé et croisé versus placebo (103).

Cette efficacité pourrait être liée à une diminution de la recapture du GABA et donc à une augmentation de la transmission gaba-ergique dans le *globus pallidus*.

Le développement des cannabinoïdes dans la maladie de Parkinson devrait à l'avenir s'orienter vers le traitement des complications du traitement par lévodopa ou la neuroprotection. Cette dernière pourrait lutter contre la dégénérescence progressive des neurones dopaminergiques.

Dans la Chorée de Huntington, les signes cliniques n'ont pas été améliorés par le cannabidiol dans une étude randomisée en double aveugle (104). De plus, la nabilone les a aggravés (9).

Dans le syndrome Gilles de la Tourette, dans lequel le déficit de transmission dopaminergique provoque des tics moteurs et vocaux, un essai croisé pourrait retenir l'attention des neurologues (105) : 12 patients ont reçu une seule prise orale de  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol 5 mg, 7,5 mg ou 10 mg ou de placebo, renouvelée après 4 semaines puis une seule prise de l'autre médicament renouvelée après 4 semaines.

Dans 9 cas sur 12, les tics ont été réduits. Les auteurs ont pu établir une corrélation significative entre les effets observés et les concentrations plasmatiques de 11-hydroxy- $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol, donc une relation dose-effet.

Les mouvements anormaux ne semblent pas aujourd'hui être une voie thérapeutique prometteuse du développement des cannabinoïdes. Il est nécessaire au préalable de mieux connaître l'implication physiopathologique des récepteurs aux cannabinoïdes et des endocannabinoïdes dans ces maladies.

Leur rôle éventuel est déjà pressenti : chez des souris présentant l'anomalie génétique de la Chorée de Huntington, l'ARN messager codant pour le récepteur CB1 est présent en quantité inférieure que chez des souris « normales », avant même l'apparition d'altérations neuronales (41).

#### **4. Epilepsie.**

Comme pour les mouvements anormaux, les essais des cannabinoïdes dans l'épilepsie sont anecdotiques.

Il est vrai que, malgré le panel de médicaments disponibles aujourd'hui pour prévenir les crises dans les différents types d'épilepsie, les traitements sont parfois difficiles à équilibrer, même en association. Chez 30 % des patients, la réponse aux anti-convulsivants est incomplète (43).

La demande en innovation thérapeutique reste donc forte dans ce domaine.

Une étude assez ancienne a associé chez 15 patients épileptiques souffrant de crises généralisées le cannabidiol ou un placebo à leurs traitements habituels pendant plusieurs mois (106) ; l'évaluation clinique et encéphalographique a montré une meilleure stabilisation de la pathologie dans le groupe ayant reçu le cannabinoïde.

Plus récemment, un endocannabinoïde, le N-palmitoyl-éthanolamide, a été aussi efficace que les traitements de référence chez la souris, notamment la phénytoïne, dans les crises toniques uniquement (107).

Il existe également quelques rapports de cas dans lesquels le cannabis fumé aurait eu un intérêt dans les crises généralisées, partielles et les absences (37).

Le cannabidiol semble être le cannabinoïde le plus susceptible d'avoir des propriétés anti-épileptiques (108) et ce, dans plusieurs types d'épilepsie. Il aurait en plus l'avantage de ne pas entraîner d'effets indésirables psychotropes.

Toutefois la plus grande prudence est de rigueur, notamment pour les patients épileptiques fumant du cannabis, car le cannabidiol a parfois provoqué des crises convulsives (67).

Là encore, le rôle du système endocannabinoïde dans la pathologie n'est pas connu, de même que le mécanisme d'action éventuel des dérivés du cannabis. Ce dernier pourrait, comme attendu, impliquer le GABA, mais aussi la sérotonine, l'acétylcholine ou les prostaglandines.

La pharmacologie doit progresser avant d'éventuelles études cliniques, d'autant qu'il est primordial de cibler l'efficacité des principes actifs selon les types de crises d'épilepsie. La probabilité d'obtenir un médicament anti-convulsivant dans un avenir proche semble toutefois faible.

## **V. Cannabis et stimulation de l'appétit.**

Dans les cancers et dans le syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA), de très nombreux malades connaissent une perte d'appétit parfois importante, qui aggrave leur faiblesse physique et altère leur qualité de vie. Celle-ci est liée à plusieurs facteurs comme par exemple :

- nausées / vomissements liés aux traitements médicamenteux,
- diarrhées chroniques liées aux traitements et au déficit immunitaire,
- pathologies digestives rendant l'ingestion d'aliments difficile : mucites consécutives aux chimiothérapies anti-cancéreuses ou candidoses digestives du SIDA,
- douleurs,
- état psychique : anxiété, dépression.

Avec les troubles neurologiques de la sclérose en plaques et les nausées / vomissements chimio-induits, la stimulation de l'appétit dans les cancers, le SIDA ou l'hépatite C est la 3<sup>ème</sup> indication que le Ministère de la Santé a choisie de soutenir. Il existe aujourd'hui très peu de médicaments disponibles, à l'heure où la médecine s'applique à améliorer la qualité de vie de ces patients ; ces recherches sont donc très importantes.

La supposition d'un effet orexigène des cannabinoïdes provient d'observations cliniques, en particulier chez les fumeurs de cannabis, familiers des fringales dans les heures suivant l'absorption. Aucune base pharmacologique ne permet pour l'instant d'étayer cette hypothèse mais des travaux sont en cours.

On connaît déjà très mal le système de régulation physiologique de l'appétit chez l'homme, qui paraît être complexe.

L'hypothalamus est le site de contrôle central du comportement alimentaire : il contient des neurones pourvus de récepteurs à des peptides stimulant l'appétit, comme le neuropeptide Y, et des neurones pourvus de récepteurs à des neuropeptides le réduisant. La sensation de faim ou de satiété dépend de la balance entre les activités de ces différents neuropeptides qui varient sous l'influence de nombreuses substances endogènes encore mal définies.

La leptine, produite par le tissu adipeux, est une des hormones qui agit sur l'hypothalamus pour réduire la prise alimentaire (109). Elle augmente l'activité des neuropeptides réduisant l'appétit et s'oppose aux neuropeptides le stimulant ; il en résulte que la leptine contrôle négativement l'appétit.

Une mutation génétique sur les récepteurs de la leptine entraîne une obésité (110).

Le rôle précis des endocannabinoïdes dans le contrôle du comportement alimentaire n'est pas non plus éclairci.



Quelques observations cliniques chez l'animal ont toutefois déjà permis d'affirmer leur participation, notamment par l'activation des récepteurs CB1 :

- chez des rats obèses, les taux d'endocannabinoïdes dans l'hypothalamus sont supérieurs à la normale (109),
- l'administration d'un endocannabinoïde, l'anandamide, à faible dose, a augmenté l'appétit (111),
- l'administration d'un antagoniste spécifique des récepteurs CB1 a, au contraire, réduit la prise alimentaire et le poids (112) ; il semble que la diminution soit plus marquée pour les aliments sucrés et l'alcool (113),
- des souris n'exprimant pas le récepteur CB1 mangent quantitativement moins que des souris normales après une période de jeûne. De plus, l'administration d'un antagoniste des récepteurs CB1, qui diminue l'appétit chez les souris natives, n'a aucun effet chez les souris génétiquement modifiées (110).

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines, l'inhibition de la production d'interleukine-1 ou encore une interaction avec les peptides opioïdes sont proposées pour expliquer les mécanismes intimes des cannabinoïdes (114).

L'hypothèse d'une relation entre les systèmes opioïde et cannabinoïde fait suite à une expérience chez le rat utilisant la naloxone et le SR 141716, antagoniste sélectif des récepteurs CB1 (115) : la diminution de la prise de nourriture a été mesurée après administration des 2 produits séparément à 3 niveaux de doses puis après administration des 2 simultanément à toutes les combinaisons de doses possibles. Une synergie a été observée : l'effet obtenu avec l'association des deux principes actifs a été supérieur à l'addition des effets des produits séparés.

Un lien entre la leptine et les cannabinoïdes a été récemment établi mais ses implications physiologiques et thérapeutiques sont inconnues (109).

L'administration de leptine diminue le taux d'endocannabinoïdes dans l'hypothalamus chez des rats normaux (109). Ceci suggère un système de régulation de l'appétit commun à ces deux types de molécules ayant des effets inverses.

Une découverte récente suggère que la régulation de l'appétit par les endocannabinoïdes pourrait ne pas être uniquement centrale via l'hypothalamus mais également périphérique (116). D'une part, la privation de nourriture a multiplié par 7 les taux d'anandamide dans l'intestin de rats ; la reprise alimentaire les a normalisés. D'autre part, l'administration périphérique d'agoniste et d'antagoniste des récepteurs CB1 a produit sur l'appétit les mêmes effets qu'une administration systémique.

Les essais cliniques étudiant l'effet orexigène des cannabinoïdes sont assez rares et non unanimes.

La première étude chez 10 patients atteints du SIDA (117) a montré une reprise de plus de 0,5 kg par mois après traitement pendant 5 mois par le dronabinol à 7,5 mg réparti en 3 prises. Cette étude permet de montrer non seulement un effet des cannabinoïdes sur la prise de nourriture mais également de déterminer la dose optimale pour les essais suivants. En effet on sait aujourd'hui que la réponse aux cannabinoïdes est biphasique (119) : à faibles doses, l'appétit est stimulé mais il est inhibé à fortes doses.

L'étude la plus intéressante (119), réalisée en 1995, a inclus 139 patients sidéens à un stade avancé de la maladie manquant d'appétit et ayant déjà perdu plus de 2,3 kg.

La randomisation en double aveugle a attribué 2 traitements : dronabinol à 2,5 mg deux fois par jour *per os* et placebo *per os* à prendre une heure avant les 2 repas principaux pendant 6 semaines. Le poids des patients a été stabilisé voire légèrement augmenté à partir d'un délai allant de la 2<sup>ème</sup> à la 4<sup>ème</sup> semaine. Les effets indésirables attendus ont été observés (sommolence, euphorie).

Afin de s'assurer de l'efficacité à long terme du traitement et de son innocuité, l'essai a été poursuivi par 94 patients pendant 12 mois (120). Les résultats sont confirmés sur le gain de poids et ce sur les 12 mois de traitement. Les effets indésirables ont été les mêmes. Les malades n'ont développé aucune tolérance au traitement quant aux effets orexigènes.

Suite à cette étude clinique, la Food and Drug Administration (équivalent américain de notre Agence de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) accorde au dronabinol une extension d'Autorisation de Mise sur le Marché dans « l'anorexie associée à une perte de poids chez des patients atteints du SIDA ».

Dans le cancer avancé une étude récente a également conclu à l'efficacité du  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol sur la stimulation de l'appétit mais il n'y a pas de bras contrôle (121). 19 patients ont reçu 2,5 mg de  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol 2 fois par jour *per os* pendant 4 semaines. 13 d'entre eux rapportent une amélioration de leur appétit et une très bonne tolérance.

Enfin le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol (2,5 mg 2 fois par jour) a été comparé au traitement de référence de l'anorexie du cancer du sein et de l'endomètre, l'acétate de mégestrol (800 mg par jour) chez 469 malades (122). L'amélioration de l'appétit n'a concerné que 49 % des patients du groupe  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol mais 75 % des patients du groupe acétate de mégestrol ; seuls 3 % des premiers contre 11 % des seconds ont pris plus de 10 % de poids. Le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol ne s'est donc pas révélé plus efficace que le traitement de référence actuel ; l'association des deux principes actifs n'a pas non plus présenté d'avantages.

Cette récente étude décevante ne remet pas totalement en cause l'intérêt des cannabinoïdes dans la stimulation de l'appétit dans le cancer ou le SIDA mais invite à la mise en place d'études complémentaires.

Dans ces études futures, il sera intéressant de tenter de dissocier de l'effet anti-anorexique les effets anti-émétiques des cannabinoïdes. L'effet anti-émétique est en effet probablement en partie responsable de l'augmentation de l'appétit.

De même, leur effet sur l'humeur peut avoir une influence sur l'appétit ; cette pluralité des effets bénéfique pour les malades conduira peut être à la prescription des cannabinoïdes pour améliorer la qualité de vie.

Par ailleurs les risques liés à l'immunomodulation devront être évalués afin de ne pas aggraver les déficits immunitaires qui caractérisent ces pathologies.

Il est judicieux de préciser que l'anorexie mentale ne peut en aucun cas constituer une indication des cannabinoïdes pour leur effet orexigène (67) ; cette maladie n'est en effet absolument pas due à un manque d'appétit mais à un refus de se nourrir. Au contraire, d'une part la stimulation de l'appétit peut aggraver les troubles comportementaux du patient qui lutte encore plus contre une sensation de faim augmentée. D'autre part, les effets psychoactifs du cannabis peuvent être néfastes dans l'anorexie mentale comme dans toute affection psychiatrique.

Un essai clinique randomisé en double aveugle chez 11 patients anorexiques a confirmé cette inefficacité et les troubles psychiques (123) ; les doses de  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol étaient cependant supérieures (7,5 mg à 10 mg par jour *per os*) aux doses utilisées dans les autres essais en général (5 mg par jour *per os*). La réponse biphasique aux cannabinoïdes peut expliquer ces résultats négatifs.

Si les cannabinoïdes intéressent l'industrie pharmaceutique dans la stimulation de l'appétit, le potentiel de leurs antagonistes pour le réduire a été très rapidement mis en évidence. Une étude internationale de phase III versus placebo en double aveugle est en cours dans l'obésité avec l'antagoniste des récepteurs CB1, le SR 141716, dénommé rimonabant (124).

Une expérimentation chez l'animal avec ce même principe actif a toutefois montré au 5<sup>ème</sup> jour une tolérance à la diminution de la prise de nourriture (112).

## **VI. Cannabis et glaucome.**

A l'heure actuelle, 25 millions de personnes dans le monde sont concernées par le glaucome et sont par conséquent menacées de troubles visuels parfois graves pouvant aller jusqu'à la cécité.

On distingue deux types de glaucome selon leur physiopathologie (125) :

- le glaucome aigu à angle fermé : une mydriase prolongée provoque un blocage pupillaire qui empêche l'humeur aqueuse de s'évacuer au niveau du trabéculum ; l'iris se bombe en avant et vient fermer l'angle irido-cornéen.
- le glaucome chronique à angle ouvert (75 % des glaucomes) : une neuropathie optique avec sclérose du trabéculum en est à l'origine.

Dans les deux cas, l'humeur aqueuse ne s'écoule plus, ce qui provoque une augmentation progressive de la pression intra-oculaire. Si cette dernière n'est pas normalisée, le nerf optique s'atrophie lentement et le champ visuel s'altère de façon non réversible.

Les cannabinoïdes sont susceptibles d'être utiles uniquement dans le traitement du glaucome chronique à angle ouvert (43).

La diminution de la pression intra-oculaire induite par certains cannabinoïdes fut découverte par hasard : dans les années 1970, aux Etats-Unis, les policiers pensent pouvoir détecter rapidement l'absorption de cannabis en observant la dilatation de la pupille de l'usager (43). Deux médecins, souhaitant vérifier la pertinence de cette « méthode », procèdent à un examen complet de l'œil des personnes contrôlées. Ils constatent que le cannabis ne dilate pas la pupille mais surtout qu'il provoque une diminution significative de la pression intra-oculaire chez le sujet sain (126).

Ceci est confirmé par une étude clinique en double aveugle qui mesure l'effet sur la pression intra-oculaire d'une administration unique de cannabis fumé (sous forme de cigarettes standardisées) ou de  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol *per os* versus placebo chez 429 volontaires sains (44). Les auteurs ont en plus mis en évidence une relation dose-effet.

Depuis très longtemps le potentiel des cannabinoïdes dans le traitement du glaucome est mis en avant. Dès 1976, un patient américain, récemment décédé, atteint d'un glaucome résistant aux traitements alors disponibles est le premier malade à obtenir un accès médical légal au cannabis auprès de la Food and Drug Administration. A titre compassionnel, le gouvernement accepte de lui fournir gratuitement le cannabis cultivé pour études par le National Institute of Drug Abuse.

30 patients rejoindront par la suite ce programme expérimental qui sera fermé quelques années plus tard lors d'un changement de gouvernement (43).

En 2001, la France s'est engagée officiellement dans cette voie de recherche devant le vif intérêt des ophtalmologues pour de nouvelles molécules qui pourraient se révéler actives dans des cas où les thérapeutiques conventionnelles ont échoué. Le glaucome est de nos jours encore trop souvent responsable de cécité.

Seuls les cannabinoïdes les plus psychoactifs auraient la propriété d'abaisser la pression intra-oculaire : le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol, le  $\Delta^8$ -tétrahydrocannabinol et le 11-hydroxy- $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol. Le cannabinol pourrait avoir une faible activité alors que le cannabidiol serait dénué d'effet (67).

On ne recense que peu d'essais cliniques dans cette indication avec un nombre de patients relativement faible, dont un en ouvert et 2 en double aveugle.

11 patients ont été traités en ouvert par du cannabis fumé (1 %, 2 % et 4 %) ou du  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol *per os* (15 mg) : les mesures de la pression intra-oculaire révèlent une diminution de celle-ci de 30 % chez 7 patients et aucune modification pour les 4 autres (44).

Le premier essai en double aveugle (127) utilise le cannabis fumé à 2 % en prise unique chez 18 patients. Une baisse significative de la pression intra-oculaire a été observée mais également d'importants effets indésirables systémiques : chute de la pression artérielle, palpitations et effets psychotropes (sommolence, euphorie).

Dans le second essai (128), une préparation galénique à base de  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol destinée à la voie oculaire a été mise au point. 8 patients ont reçu une seule administration de solutions de  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol de 3 concentrations différentes, 0,01 %, 0,05 % et 0,1 %. La pression intra-oculaire a diminué d'autant plus que la dose administrée était élevée ; il en est de même pour la pression artérielle mais seulement pour les concentrations les plus fortes.

Au vu des résultats de ces quelques essais, deux problèmes majeurs pourraient limiter considérablement l'intérêt des cannabinoïdes dans le glaucome :

- la diminution de la pression intra-oculaire ne semble être que de courte durée, environ 4 heures (43) ; les prises doivent donc être répétées.  
La formulation de formes oculaires à libération prolongée s'avère indispensable pour assurer l'observance du traitement (129),
- même si les études n'ont pas été menées à long terme, il semble qu'un phénomène de tolérance apparaisse rapidement, en quelques jours, avec effet rebond à l'arrêt brutal du traitement (130). Or le glaucome nécessite, s'il n'y a pas de chirurgie, un traitement médicamenteux à vie.

L'efficacité des cannabinoïdes sur la pression intra-oculaire en association aux traitements conventionnels ( $\beta$ -bloquants, sympathomimétiques, inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, parasymphomimétiques directs, anti-cholinestérasiques ou analogues de la prostaglandine  $F_2 \alpha$ ) n'a pas encore été étudiée.

Des expérimentations récentes s'opposent quant au rôle éventuel des récepteurs CB1 dans la régulation physiologique de la pression intra-oculaire. De même, le mécanisme d'action des cannabinoïdes dans le glaucome reste totalement inconnu ; pour de nombreux auteurs, il est plutôt systémique que local (67,131).

Tout d'abord, des méthodes de biologie moléculaire (Polymerase Chain Reaction et Western blot) ont permis de découvrir que, chez l'homme, les récepteurs CB2 ne sont pas présents au niveau de l'œil mais que plusieurs structures oculaires expriment le récepteur CB1 dont la rétine, les corps ciliaires et l'iris (132).

Plusieurs observations chez le lapin prouvent l'implication des récepteurs CB1 dans la régulation de la pression intra-oculaire :

- l'administration d'un antagoniste spécifique des récepteurs CB1, seul, en sous-cutané, augmente la pression intra-oculaire (133),
- l'administration dans l'œil d'un agoniste des récepteurs CB1 et CB2, le WIN 55 212-2 diminue la pression intra-oculaire (134) alors que son énantiomère n'a aucun effet (134),
- l'administration d'un agoniste après traitement préalable avec un antagoniste spécifique des récepteurs CB1 ne modifie pas la pression intra-oculaire (135).

Cependant, d'autres résultats viennent à l'encontre d'une possible intervention des récepteurs CB1 dans ce contrôle :

- l'administration locale d'un endocannabinoïde, l'anandamide, diminue la pression intra-oculaire et cet effet reste inchangé malgré un prétraitement avec un antagoniste spécifique des récepteurs CB1 (133),
- l'injection intra-veineuse de WIN 55 212-2 n'a pas fait baisser la pression intra-oculaire (136),
- le HU 211, dérivé cannabinoïde qui ne se lie pas aux récepteurs CB1 et CB2, est efficace pour normaliser la pression intra-oculaire ; de plus, un prétraitement avec un antagoniste  $\alpha_2$ , la yohimbine, a réduit de 70 % l'activité du HU 211 et un prétraitement avec un agoniste  $\alpha_2$  a augmenté de 100 % l'effet du HU 211 (137).

D'autres mécanismes que l'activation des récepteurs CB1 oculaires ou centraux, en particulier une régulation passant par le système adrénergique, suggérés par ces observations, restent à élucider.



Le plus grand intérêt des cannabinoïdes pourrait résider dans leurs propriétés de neuroprotection (138). En effet, comme nous l'avons vu, le glaucome est avant tout une neuropathie dégénérative, l'hypertension intra-oculaire n'en est que la conséquence.

Les neurones, lors de leur mort, modifient l'environnement extracellulaire qui devient toxique pour les autres cellules nerveuses : la dégénérescence progresse (139). Le glutamate est en partie responsable de cette cytotoxicité (140).

Les cannabinoïdes, par tous les mécanismes que nous avons exposés précédemment, pourraient limiter l'extension de proche en proche de la mort cellulaire des neurones et ainsi limiter l'évolution de la maladie glaucomateuse.

La neuroprotection pourrait également limiter les altérations rétinienne secondaires à des ischémies vasculaires oculaires (140).

En conclusion, pour une application thérapeutique des cannabinoïdes dans le glaucome, les recherches devront s'orienter vers :

- l'évaluation de la tolérance à l'effet anti-hypertenseur des différents cannabinoïdes : des dérivés qui montreraient une efficacité sur une durée de quelques jours seulement ne présenteraient aucun avantage,
- l'évaluation de l'innocuité des principes actifs sur l'œil,
- la mise en forme galénique de préparations pour voie oculaire à libération prolongée : la difficulté vient d'une part de la liposolubilité des molécules, d'autre part de leur courte durée d'action. Les avancées dans ce domaine sont toutefois rapides puisqu'un agoniste cannabinoïde hydrosoluble a déjà été synthétisé (25), mais pas encore étudié dans le glaucome, le O-1057, et qu'une émulsion de  $\Delta^8$ -tétrahydrocannabinol a déjà montré un effet prolongé chez l'animal (131),
- la mise au point d'agonistes n'entraînant pas d'effets systémiques cardio-vasculaires ou psychotropes,
- la neuroprotection.

## **VII. Cannabis et inflammation / immunomodulation.**

L'activité anti-inflammatoire des cannabinoïdes, de par son grand intérêt lorsqu'elle est associée à d'autres de leurs effets, en particulier analgésique ou neuroprotecteur, a été de nombreuses fois mise en évidence *in vivo* chez l'animal.

Elle est intimement liée à une autre propriété du cannabis, l'immunomodulation. L'état actuel des connaissances permet seulement d'affirmer que celui-ci entraîne des modifications des principaux éléments de l'immunité, mais les conséquences cliniques qui pourraient en résulter restent totalement obscures.

### **1. Effets des cannabinoïdes sur les lymphocytes T.**

Plusieurs expériences similaires réalisées sur des consommateurs réguliers de cannabis sans troubles du système immunitaire ont montré une diminution transitoire, réversible en quelques heures, des taux de lymphocytes T (141).

Les travaux menés parallèlement sur des cultures cellulaires d'origine humaine n'ont pu confirmer ou infirmer cette hypothèse : les cannabinoïdes ont donné des résultats très variables sur la prolifération des lymphocytes T en présence de stimulants (141). Les conditions expérimentales mises en œuvre :

- stimulants (phytohemagglutinine, concanavaline A, anticorps anti-CD3),
- cannabinoïdes ( $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol,  $\Delta^8$ -tétrahydrocannabinol, 11-hydroxy- $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol) à diverses concentrations,

auxquelles les processus immunologiques sont très sensibles, étaient elles aussi très variables, ce qui peut expliquer la disparité des conclusions des auteurs.

D'autres facteurs biaisent également les études, notamment les variations interindividuelles et la concentration en protéines sériques des prélèvements. Celle-ci a en effet été directement corrélée au niveau d'inhibition de la prolifération des lymphocytes T : plus la concentration en protéines sériques est élevée, plus l'inhibition est faible.

Il semble toutefois acquis que, *in vitro*, l'effet des cannabinoïdes sur cette sous-population de cellules immunitaires soit biphasique : la prolifération des lymphocytes T est stimulée par de faibles doses et inhibée par de plus fortes doses (142).

Un essai clinique randomisé en double aveugle (143) souligne l'intérêt de la multiplicité des principes actifs du cannabis. Après 18 jours de traitement par  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol à 210 mg *per os* ou par un placebo, les lymphocytes T des participants ont été mis en culture en présence de stimulant : aucune différence de prolifération n'a été mise en évidence entre deux populations. L'auteur suggère, au vu de l'opposition de ses résultats à ceux obtenus dans les expériences sur les fumeurs de cannabis, que le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol pourrait ne pas être le seul cannabinoïde à modifier la prolifération cellulaire. L'hypothèse s'est avérée par la suite : le cannabidiol et le cannabinoïde semblent avoir les mêmes effets.

Ces résultats posent donc encore le problème du choix des produits actifs dans les études.

Les mécanismes conduisant à ces effets immunomodulateurs sont quasiment inconnus. Les récepteurs aux cannabinoïdes, en particulier les récepteurs CB2 qui se situent principalement sur les structures immunitaires de l'organisme, paraissent impliqués. L'intervention des CB1 n'est pas exclue pour autant (144).

Une action cytotoxique directe sur les cellules, peut être non médiée par les récepteurs CB1 ou CB2, pourrait également participer à l'inhibition de la prolifération des lymphocytes T (32) :

- d'une part les cannabinoïdes ont le pouvoir de bloquer les cellules en phase G1 / S du cycle cellulaire,
- d'autre part ils peuvent induire la mort de la cellule par apoptose.

## **2. Effets des cannabinoïdes sur les lymphocytes B.**

Des résultats identiques ont été obtenus sur la prolifération des lymphocytes B : l'effet est dose-dépendant (32), stimulant à faible dose (1 à 10 nM dans le milieu de culture) et inhibiteur à plus forte dose (1000 nM).

Deux études se sont intéressées à l'effet des cannabinoïdes sur la sécrétion d'anticorps par les lymphocytes B.

Dans la première (145), les sujets ont fumé des cigarettes de marijuana calibrées. Après 64 jours d'exposition, leur nombre de lymphocytes T n'avait pas changé, ni les taux d'immunoglobulines A, G et M ; seules les immunoglobulines E avaient augmenté chez quelques volontaires, sans corrélation à des phénomènes allergiques.

La seconde (146) a utilisé par la même voie d'administration pendant 28 jours une dose double par rapport à l'étude précédente : une diminution significative du taux d'immunoglobulines G a été observée alors que les immunoglobulines A et M n'ont subi aucune modification.

Par conséquent, il est prématuré de conclure sur un quelconque déficit de la réponse humorale lors de la consommation de cannabis, qu'elle soit thérapeutique ou récréative. Là encore, les mécanismes ne sont pas élucidés. Le retour à la normale par addition d'AMP cyclique dans le milieu de culture des lymphocytes dénonce toutefois l'implication des récepteurs aux cannabinoïdes dans ce phénomène (141). L'AMP cyclique est, rappelons-le, le signal d'activation des récepteurs dans la cellule.

### **3. Effets des cannabinoïdes sur les macrophages.**

Outre une diminution de leur nombre, plusieurs fonctions macrophagiques pourraient être altérées par les cannabinoïdes (147) :

- la dégradation des antigènes après phagocytose : les enzymes responsables de cette dégradation pourraient être inhibées ; de ce fait les facultés de présentation de l'antigène par les macrophages seraient modifiées,
- l'activation des autres cellules de l'immunité par les macrophages : les cannabinoïdes inhiberaient la synthèse de molécules inductibles nécessaires à cette activation. Des molécules de classe II du CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité), le TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor), le GM-CSF (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor) et l'interleukine-6 seraient concernés,
- la capacité de phagocytose : elle serait diminuée,
- la lyse de cellules tumorales ou de cellules infectées par des virus : cette destruction serait inhibée par les cannabinoïdes, peut être par le biais d'une modification de la production de NO synthétase.

### **4. Effets des cannabinoïdes sur les cellules « natural killer ».**

Les cellules « natural killer » (NK) sont responsables d'une lyse cellulaire (cellules tumorales, virus) sans immunisation préalable.

Leurs fonctions cytotoxiques seraient inhibées ; ce phénomène pourrait être lié à l'effet des cannabinoïdes sur l'interleukine-2 (141).

## **5. Effets des cannabinoïdes sur les cytokines.**

Les cytokines sont des facteurs produits par les cellules du système immunitaire ; elles permettent la communication inter-cellulaire.

Elles servent de signaux entre les cellules qui déclenchent alors une modulation (activation ou au contraire inhibition) du système immunitaire.

Certaines cytokines stimulent la réponse immunitaire et sont donc pro-inflammatoires (interférons  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , interleukines-2, 8 et 12), d'autres sont anti-inflammatoires (interleukine-10).

Les cannabinoïdes entraînent une diminution de la libération de certaines d'entre elles (148) :

- les interférons  $\alpha$  et  $\beta$ , inhibiteurs de la réplication virale,
- l'interféron  $\gamma$ , stimulant de la réponse immunitaire spécifique par une activation des lymphocytes B et T, des macrophages et des cellules NK,
- le TNF- $\alpha$ , produit par les macrophages lors d'une stimulation antigénique bactérienne et par les lymphocytes T en réponse à une infection virale : le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol altérerait le clivage du précurseur du TNF- $\alpha$  dont la synthèse reste normale,
- l'interleukine-2, produite par les lymphocytes T activés. Elle se trouve au cœur du processus inflammatoire : elle active la prolifération des lymphocytes B et celle des lymphocytes T par action autocrine, stimule leur synthèse d'interféron  $\gamma$ , active les monocytes et les macrophages.

L'inhibition de la synthèse d'interleukine-2 se ferait directement au niveau du gène ; de nombreuses perturbations pourraient en résulter.

De plus, les cannabinoïdes auraient une action sur la formation du récepteur à l'interleukine-2 : ils diminueraient leur nombre et ainsi l'internalisation de la cytokine,

- l'interleukine-10, cytokine inhibitrice : elle agit de façon contraire aux précédentes conférant aux cannabinoïdes une action plutôt immunomodulatrice qu'immunosuppressive.

A l'inverse, les cannabinoïdes stimulent la production d'interleukine-1, synthétisée par de nombreuses cellules (lymphocytes B, cellules endothéliales, fibroblastes...); elle a une action pro-inflammation en activant les cellules NK, en potentialisant les fonctions macrophagiques, en augmentant la production de cellules T helpers et de lymphocytes B, en stimulant la synthèse des prostaglandines ou celle des récepteurs à l'interleukine-2 (148).

La production d'interleukine-8, pro-inflammatoire, est également augmentée (148).

Par ces deux effets, les cannabinoïdes favorisent la réponse inflammatoire ; ceci vient quelque peu nuancer les propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives prêtées au cannabis.

Finalement, selon les populations cellulaires considérées, les cannabinoïdes modulent l'immunité de façon positive ou négative. La plupart des études concluent malgré tout à un effet globalement immunosuppresseur mais la certitude aujourd'hui ne concerne qu'un effet immunomodulateur.

## **6. Autres effets des cannabinoïdes.**

Deux autres mécanismes sont mis en avant dans l'effet anti-inflammatoire des cannabinoïdes :

- l'inhibition des cyclo-oxygénases de type 2 par le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol, le cannabinoïde, le cannabidiol ou l'olivétol (9) ; les cyclo-oxygénases sont des enzymes qui conduisent physiologiquement à la synthèse des prostaglandines. Les cyclo-oxygénases de type 1 ne semblent pas touchées par cette inhibition puisque cliniquement aucun effet collatéral gastrique ou rénal n'a été observé,

- l'inhibition des lipo-oxygénases responsables de la synthèse des leucotriènes, par le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol, le cannabidiol, le cannabinol et le cannabigérol (149).

Enfin, un nouveau mode d'action complémentaire a été proposé en 2002 : la modulation de la production de NGF (Nerve Growth Factor), largement impliqué dans l'inflammation (150).

Aucune conséquence clinique de toutes ces altérations immunitaires n'a été constatée chez l'homme. Quelques publications anecdotiques (141) n'ayant aucune valeur de preuve scientifique relatent cependant un effet délétère du cannabis sur la résistance aux infections (réactivation d'herpès génital lors des périodes de consommation, verrues génitales à *Papillomavirus* n'ayant cédé au traitement que lors du sevrage complet au cannabis de l'utilisateur).

Une étude épidémiologique a suivi 5000 patients séropositifs (44) et n'a établi aucun lien entre la consommation de cannabis et le développement des maladies opportunistes.

L'utilisation thérapeutique des cannabinoïdes comme anti-inflammatoire pourrait devenir une réalité, pour peu que les mécanismes de contrôle physiologique de l'inflammation par les endocannabinoïdes et les modes d'action des principes actifs soient mieux précisés.

Concernant l'immunité, il est impossible actuellement d'affirmer le moindre risque quant à l'utilisation des cannabinoïdes, même chez les patients atteints du SIDA ou cancéreux. Il est cependant nécessaire de confirmer définitivement ces résultats.

Récemment un effet anti-tumoral sur des cellules issues d'une tumeur de sein vient d'être découvert *in vitro* : l'anandamide a inhibé la prolifération de ces cellules. Toutefois l'inhibition de la réponse immunitaire n'en serait pas le mécanisme responsable ; une action sur la prolactine pourrait intervenir.



Des propriétés similaires avaient déjà été mises en évidence sur des cellules de gliomes de rats, *in vitro* et *in vivo*, et sur des cellules tumorales de prostate. L'hypothèse avancée pour expliquer l'inhibition de la croissance tumorale est l'apoptose des cellules induite par les cannabinoïdes (14).

La recherche s'intéresse activement à ces propriétés anti-prolifératives afin de déterminer s'il est réaliste de penser aux cannabinoïdes comme agents anti-cancéreux.

## **VII. Synthèse des statuts législatifs du cannabis en 2002.**

Aborder le cadre législatif dans lequel le cannabis évolue depuis un siècle permet de mieux comprendre l'un des freins qui a, jusqu'à il y a très peu de temps, limité la recherche, en particulier la mise en place d'essais cliniques.

Après de très nombreuses années d'utilisation thérapeutique, apparemment un peu anarchique, deux lois mettent fin à l'usage médical du cannabis : la Convention de Genève en 1925 qui classe le cannabis comme stupéfiant dans les pays européens et le Marijuana Tax Act, en 1937, aux Etats-Unis (43).

Le cannabis disparaît complètement des Pharmacopées et sa consommation devient illégale.

Dans les années 1970, devant le regain d'intérêt de la médecine pour les cannabinoïdes, plusieurs états des Etats-Unis votent pour la légalisation de l'usage médical du cannabis et décident de la création de « clubs » chargés de la distribution du produit. Mais en 2001, la Cour Suprême revient sur ces lois adoptées localement et juge la consommation du cannabis à des fins thérapeutiques illégale.

La France classe le cannabis comme « substance stupéfiante dépourvue d'effets thérapeutiques » par arrêté le 22 Février 1990. Or à cette date on dispose déjà de données cliniques et de quelques données pharmacologiques laissant supposer des propriétés thérapeutiques.

Aujourd'hui, seuls les Pays-Bas tolèrent la vente et la consommation de cannabis pour un usage récréatif. Depuis Juillet 2002, la loi hollandaise autorise également la culture, l'importation et la vente de cannabis à des fins thérapeutiques.

En Allemagne, le commerce du cannabis est interdit alors que la consommation ne l'est pas ; son utilisation dans des études cliniques est autorisée.

En Italie, en Espagne et en France, l'emploi du cannabis pour la recherche n'est pas légal.

En ce qui concerne la France, l'annonce faite par Bernard Kouchner en 2001 de permettre la mise en œuvre d'essais cliniques dans 3 domaines, nausées / vomissements chimio-induits, sclérose en plaques et glaucome, devra s'accompagner d'aménagement de la législation.

Des demandes d'autorisation du cannabis à titre d'études en Italie et en Espagne ont été déposées mais n'ont pas abouti pour l'instant.

La Grande-Bretagne a, quant à elle, récemment marqué sa volonté de promouvoir la recherche en assouplissant la loi : afin de le rendre plus accessible, le cannabis a été déclassé. Auparavant « dangereux et sans intérêt thérapeutique », il figure maintenant au même niveau que les stéroïdes anabolisants et les benzodiazépines.

Cette nouvelle donne devrait faciliter les recherches et permettre d'ouvrir des études cliniques d'ampleur suffisante pour une évaluation de qualité. Un essai dans la sclérose en plaques sur 660 patients a d'ailleurs déjà débuté en Angleterre. D'autres devraient suivre pour d'autres indications.

En marge des études cliniques, l'accès médical au cannabis est déjà possible dans un certain nombre de pays.

Le Canada est le pays le plus en avance et un des plus actifs dans ce domaine. Depuis 2001, la production et la possession encadrées de cannabis sont légales dans de

nombreuses indications : amélioration de la qualité de vie pour des patients dont le décès est prévu dans les 12 mois, SIDA, cancers, arthrite, sclérose en plaques, lésions de la moelle épinière, épilepsie et depuis un an la douleur.

Il est intéressant de constater que ce pays autorise, en lui accordant une licence, la culture de la plante et donc que le choix de la voie d'administration, inhalée ou orale, est laissé au patient.

En outre, la nabilone, disponible en pharmacie sous le nom de spécialité CESAMET<sup>®</sup>, peut être prescrite par voie orale par les médecins dans les nausées / vomissements consécutifs aux chimiothérapies anti-cancéreuses résistantes aux autres traitements.

Aux Etats-Unis, le dronabinol, principe actif de la spécialité MARINOL<sup>®</sup>, est commercialisé depuis 1985. Il a obtenu deux Autorisations de Mise sur le Marché dans les nausées / vomissements chimio-induits après échec des autres traitements et dans l'anorexie associée à une perte de poids chez les patients atteints du SIDA.

De plus, l'état de Californie a voté il y a 6 mois l'absence de poursuites pénales pour les usagers du cannabis si celui-ci est prescrit par un médecin.

Le CESAMET<sup>®</sup> possède également une Autorisation de Mise sur le Marché en Grande-Bretagne dans les nausées / vomissements chimio-induits.

L'Espagne vient d'obtenir le droit d'utiliser la nabilone dans les nausées / vomissements liés aux traitements cytotoxiques, en cas d'échec des autres traitements et uniquement en milieu hospitalier.

Enfin en France, il est possible d'obtenir du dronabinol dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation accordée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Deux indications seulement ont été validées dans ce cadre : les nausées / vomissements chimio-induits et les algies sévères rebelles, non soulagées par les traitements conventionnels.

Aucune information sur le nombre de traitements accordés pour chacune d'elles n'est communiquée par l'Agence.

Cette possibilité pour les médecins de pouvoir demander cette Autorisation Temporaire d'Utilisation, nominative, de prescrire un cannabinoïde est encore assez peu connue aujourd'hui et probablement peu utilisée du fait d'une lourdeur administrative.

La législation relative au statut du cannabis et des cannabinoïdes évolue petit à petit, aussi bien pour faciliter aux scientifiques l'accès à la matière première de leurs études cliniques sur les cannabinoïdes que pour permettre aux médecins de proposer une alternative à des patients en échec thérapeutique.

L'information médicale du public est de plus en plus importante et pointue : les malades commencent à connaître le potentiel des cannabinoïdes et certains souhaitent l'utiliser. Mettre le dronabinol à leur disposition sous contrôle médical leur éviterait non seulement un approvisionnement par des moyens illégaux (achat auprès d'un revendeur de drogue ou culture personnelle) mais aussi le recours à des préparations contenant du tabac pour la voie inhalée, les exposant à un risque pulmonaire et cardiaque important.

## **CONCLUSION**

A la lecture de ces éléments, il apparaît clairement que l'on assiste actuellement seulement aux balbutiements de l'usage du cannabis en thérapeutique.

Jusqu'à présent, la qualité de la plupart des essais cliniques n'a pas été suffisante pour répondre à la question de l'utilité médicale des cannabinoïdes. Elle semble s'améliorer nettement, en particulier concernant le nombre de patients et la durée des traitements, grâce à une législation peu à peu assouplie dans certains pays.

Les futures études devront s'attacher non seulement à confirmer l'efficacité des cannabinoïdes, en les comparant aux traitements de référence s'ils existent, mais aussi à prouver leur innocuité et l'absence de phénomène de tolérance. De plus, elles devront approfondir la recherche des doses présentant le meilleur rapport bénéfice / risque pour les patients, et la pharmacocinétique.

La réflexion sur les indications à privilégier pourra être guidée par l'existence ou non de traitements efficaces à disposition des médecins ; elle conduira peut-être au développement de médicaments dans les maladies neurologiques.

La mise en forme galénique de préparations appropriées sera également indispensable ; en effet, il est éthiquement difficilement acceptable de proposer l'utilisation d'un mélange de cannabis et de tabac par la voie inhalée, malgré les avantages offerts par cette dernière.

Il serait toutefois intéressant de prouver scientifiquement la supériorité du cannabis par rapport au  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol afin d'optimiser, si elle s'avère, l'efficacité des futurs médicaments en envisageant par exemple la formulation d'un extrait de la plante.

Pour ce faire, la thérapeutique doit s'affranchir du versant toxicomanogène du cannabis. D'une part, un statut juridique spécifique à l'usage médical permettra de trouver le bon équilibre entre le risque de banalisation de la consommation de la plante et le droit des patients à bénéficier de thérapeutiques efficaces. D'autre part, l'information du public et du monde médical sera la clé de la crédibilité du cannabis en tant que médicament et la participation des patients aux essais en sera d'autant mieux acceptée.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. WILLIAM, A., EMBODEN, JR. L'utilisation rituelle du cannabis.  
Edition L'esprit frappeur ; 2000.
2. TOUZINAUD, L. Etude ethno-pharmacologique de l'utilisation du cannabis.  
Thèse de doctorat en Pharmacie, Université de Bordeaux 2, 2000 ; n°103.
3. Report on the Medical Uses of Marijuana.  
From the US National Institutes of Health Panel Convened February 19-20, 1997.
4. www.colba.net
5. SIMEON DE BUOCHBERG, F. Cannabis : de la clinique à la loi.  
Thèse de doctorat en Médecine, Université de Lyon, 1999 ; n°1999LY01M210.
6. RICHARD, Denis. Le cannabis.  
4<sup>e</sup> édition-- Presses Universitaires de France ; 1996.
7. QUIMBY, M.W. Botany of *cannabis sativa*.  
*Archivos de Investigation Medica*, 1974 ; 5, 127-131.
8. FELTER, H.W. King's American Dispensatory 1898.  
Monographie *Cannabis Indica*.
9. WILLIAMSON, E.M., EVANS, F.J. Cannabinoids in clinical practise.  
*Drugs*, 2000 ; 60, n°6, 1303-1314.
10. TURNER, C.E. Active substances in marijuana.  
*Archivos de Investigation Medica*, 1974 ; 5, 135-140.
11. AGURELL, S., HALLDIN, M., LINDGREN, J.E. Pharmacokinetics and metabolism of  $\Delta^1$ -tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man.  
*Pharmaceutical Reviews*, 1986 ; 38, n°1, 21-43.
12. HUESTIS, G., HENNINGFIELD, J.E., CONE, E.J. Blood cannabinoids.  
*Journal of Analytical Toxicology*, 1992 ; 16, 276-282.
13. SMITH, N.T. A review of the published literature into cannabis withdrawal symptoms in human users.  
*Addiction*, 2002 ; 97, n°6, 621-632.



14. CONRATH, M., FISCHER, J., SALIO, C. Vannilloïdes, cannabinoïdes et nociception : aspects anatomiques.  
*Douleur et analgésie*, 2001 ; 4, 181-192.
15. THIEBOT, M.H., CHAPERON, F. Effets comportementaux des cannabinoïdes. Données animales.  
*Douleur et analgésie*, 2001 ; 4, 193-206.
16. SCRAGG, R.K.R., MITCHELL, E.A, FORD, R.P.K. Maternal cannabis use in the sudden death syndrome.  
*Acta paediatrica*, 2001 ; 90, n°1, 57-60.
17. KELLY, C., JONES, R.T. Metabolism of THC in frequent and infrequent marijuana users.  
*Journal of Analytical Toxicology*, 1992 ; 16, 228-235.
18. TSENG, A.H., CRAFT, R.M. Sex differences in antinociceptive and motoric effects of cannabinoids.  
*European Journal of Pharmacology*, 2001 ; 430, 41-47.
19. PETITET, F., JEANTAUD, B., REIBAUD, M. Complex pharmacology of natural cannabinoids : evidence for partial agonist activity of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol and antagonist activity of cannabidiol on rat brain cannabinoid receptors.  
*Life Sciences*, 1998 ; 63, n°1, PL1-6.
20. PARKER, L.A., MECHOULAM, R., SCHLIEVERT, C. Cannabidiol, a non-psychoactive component of cannabis and its synthetic dimethylheptyl homolog suppress nausea in an experimental model with rats.  
*Neuroreport*, 2002 ; 13, n°5, 567-570.
21. AMERI, A. The effects of cannabinoids on the brain.  
*Progress in Neurobiology*, 1999 ; 58, 315-348.
22. SOLOWIJ, N., STEPHENS, R.S., ROFFMAN, R.A. Cognitive functioning of long term heavy cannabis users seeking treatment.  
*Journal of the American Medical Association*, 2002 ; 287, n°9, 1123-1230.
23. HARRISON, G.P., GRUBER, A.J., HUDSON, J.I. Cognitive measures in long-term cannabis users.  
*Journal of Clinical Pharmacology*, 2002 ; 42, n°11, 41S-47S.

24. ASHTON, C. et al. Adverse effects of cannabis and cannabinoids.  
*British Journal of Anaesthesia*, 1999 ; 83, n°4, 637-649.
25. PETITET, F. Les récepteurs CB1 et leurs ligands.  
*Douleur et Analgésie*, 2001 ; 4, 233-242.
26. PERTWEE, R.G. Cannabinoids and the gastrointestinal tract.  
*Gut*, 2001 ; 48, n°6 , 859-867.
27. PIOMELLI, D. Le cannabis : de la drogue au médicament.  
*La Recherche*, 1999 ; 323, 58-64.
28. Aspects moléculaires, cellulaires et physiologiques des effets du cannabis.  
Rapports de l'Académie des Sciences, 1997 ; n°39.
29. HIRST, R.A., LAMBERT, D.G., NOTCUTT, W.G. Pharmacology and potential therapeutic uses of cannabis.  
*British Journal of Anaesthesia*, 1998 ; 81, 77-84.
30. MECHOULAM, R., FRIDE, R., DI MARZO, V. Endocannabinoids.  
*European Journal of Pharmacology*, 1998 ; 359, 1-18.
31. Encyclopédie Universalis, 1999.
32. BOUABOULA, M., CASELLAS, P. Récepteurs cannabinoïdes : fonctions cellulaires.  
*Douleur et analgésie*, 2001 ; 4, 207-211.
33. BURKEY, T.H., QUOCK, R.M., CONSROE, P.  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol is a partial agonist of cannabinoid receptors in mouse brain.  
*European Journal of Pharmacology*, 1997 ; 323, R3-R4.
34. SCHAAD, N. Le cannabis et les cannabinoïdes.  
*Médecine et hygiène*, 2000 ; 968-970.
35. MALAN, T., IBRAHIM, M.M., DENG, H. CB2 cannabinoid receptor-mediated peripheral antinociception.  
*Pain*, 2001 ; 93, 239-245.

36. COSTENTIN, J., DIRHEIMER, G. Données neurobiologiques récentes sur le cannabis. Discussion.  
*Bulletin de l'Académie nationale de Médecine*, 2002 ; 186, 319-329.
37. KUMAR, R.N., CHAMBERS, W.A., PERTWEE, R.G. Pharmacological actions and therapeutic uses of cannabis and cannabinoids.  
*Anaesthesia*, 2001 ; 56, n°11, 1059-1068.
38. MUNRO, S., THOMAS, K.L., ABU-SHAAR, M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabis.  
*Nature*, 1993 ; 365, 61-65.
39. CHRISTIE, M.D.J., VAUGHAN, C.W. Neurobiology: cannabinoids act backwards.  
*Nature*, 2001 ; 410, 527-530.
40. MACCARONE, M., VALENSISE, H., BARI, M. Relation between decreased anandamide hydrolase concentrations in human lymphocytes and miscarriage.  
*Lancet*, 2000 ; 355, 1326-1329.
41. MECHOULAM, R., PANIKASHVILI, D., SHOHAMI, E. Cannabinoids and brain injury : therapeutic implications.  
*Trends in Molecular Medicine*, 2002 ; 8, n°2, 58-61.
42. DI TOMASO, E., BELTRAMO, M., PIOMELLI, D. Brain cannabinoids in chocolate.  
*Nature*, 1996 ; 382, 677-678.
43. ROSENTHAL, E., GIERINGER, D., MIKURIYA, T. Du cannabis pour se soigner.  
Editions du Léopard ; 1998.
44. ROBSON, P. Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids.  
*The British Journal of Psychiatry*, 2001 ; 178, 107-115.
45. MULLER, A. Mécanismes d'action des morphiniques.  
*Urgence Pratique*, 2001 ; 45, 5-8.
46. BEAULIEU, P. Pharmacologie des dérivés cannabinoïdes.  
*Annales françaises d'Anesthésie-Réanimation*, 2002 ; 21, n°6, 493-508.

47. MARTIN, W.J., COFFIN, P.O., ATTIAS, E. Anatomical basis for cannabinoid-induced antinociception as revealed by intracerebral microinjections. *Brain Research*, 1999 ; 822, 237-242.
48. MARTIN, B.R., LICHTMAN, A.H. Cannabinoid transmission and pain perception. *Neurobiology of disease*, 1998 ; 5, 447-461.
49. WALKER, J.M., HOHMANN, A.G., MARTIN, W.J. The neurobiology of cannabinoid analgesia. *Life Sciences*, 1999 ; 65, 665-673.
50. RICHARDSON, J.D., KILO, S., HARGREAVES, K.M. Cannabinoids reduce hyperalgesia and inflammation via interaction with peripheral CB1 receptors. *Pain*, 1998 ; 75, 111-119.
51. CALIGNANO, A., LA RANA, G., GIUFFRIDA, A. Control of pain initiation by endogenous cannabinoids. *Nature*, 1998 ; 394, 277-281.
52. PERTWEE, R.G. Cannabinoid receptors and pain. *Progress in Neurobiology*, 2001 ; 63, 569-611.
53. CARTA, G., GESSA, G.L., NAVA, F. Dopamine D2 receptor antagonists prevent  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol-induced antinociception in rats. *European Journal of Pharmacology*, 1999 ; 384, 153-156.
54. LICHTMAN, A.H., MARTIN, B.R. Cannabinoid-induced antinociception is mediated by  $\alpha_2$  noradrenergic mechanism. *Brain Research*, 1991 ; 559, 309-314.
55. SMITH, F.L., CICHEWICZ, D., MARTIN, Z.L. The enhancement of morphine antinociception in mice by  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour*, 1998 ; 60, 559-566.
56. FUENTES, J.A., RUIZ-GAYO, M., MANZANARES, J. Cannabinoids as potential new analgesics. *Life Sciences*, 1999 ; 65, 675-685.

57. MAO, J., PRICE, D.D., LU, J. Two distinctive antinociception systems in rats with pathological pain.  
*Neuroscience Letters*, 2000 ; 280, 13-16.
58. RECHE, I., FUENTES, J.A., RUIZ-GAYO, M. A role for central cannabinoid and opioid systems in peripheral  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol-induced analgesia in mice.  
*European Journal of Pharmacology*, 1996 ; 301, 75-81.
59. NOYES, R., BRUNK, S.F., BARAM, D.A. The analgesic properties of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol and codeine.  
*Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1975 ; 18, 84-89.
60. JAIN, A.K., RYAN, J.R., MC MAHON, F.G. Evaluation of intramuscular levonantradol and placebo in acute postoperative pain.  
*Journal of Clinical Pharmacology*, 1981 ; 21, 320S-326S.
61. HOLDCROFT, A., SMITH, M., JACKLIN, A. Pain relief with oral cannabinoids familial Mediterranean fever .  
*Anaesthesia*, 1997 ; 52, 483-488.
62. RAFT, D., GREGG, J., GHIA HARRIS, L. Effects of intravenous tetrahydrocannabinol on experimental and surgical pain.  
*Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1977 ; 21, 26-33.
63. INTERNATIONAL CONFERENCE ON CANNABIS (1987 ; Melbourne). LINDSTROM, P., LINDBLOM, U., BOREUS, L. Lack of effect of cannabidiol in sustained neuropathia.
64. PERTWEE, R.G. Cannabinoid receptor ligands : clinical and neuropharmacological considerations relevant to future drug discovery and development.  
*Current Opinion Investigational Drugs*, 2000 ; 9, 1-9.
65. STAQUET, M., GANTT, C., MACHIN, D. Effect of a nitrogen analogue of tetrahydrocannabinol on cancer pain.  
*Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1978 ; 23, 397-401.
66. WARE, M.A., GAMSA, A., PERSSON, J. Cannabis for chronic pain : case series and implications for clinicians.  
*Pain Research Management*, 2002 ; 7, 95-99.

67. LORENZO, P., LEZA, J.C. Utilité thérapeutique du cannabis et de ses dérivés. *Addiccionnes*, 2000 ; 12, 149-168.
68. Guide anti-émétique en Oncologie et Hématologie. Du quotidien au consensus. Laboratoire SmithKline Beecham.
69. Dossier du Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament. 4<sup>ème</sup> Edition, 2001, XXII, 1-2.
70. HORNBY, P.J. Central neurocircuitry associated with emesis. *American Journal of Medecine*, 2001 ; 111, Suppl 8A, 106S-112S.
71. DARMANI, N.A. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR 141716A reverses the antiemetic and motor depressant actions of WIN 55 212-2. *European Journal of Pharmacology*, 2001 ; 430, 49-58.
72. SIMONEAU, I.I., HAMZA, M.S., MATA, H.P. The cannabinoid agonist WIN 55 212-2 suppresses opioid-induced emesis in ferrets. *Anesthesiology*, 2001 ; 94, 882-887.
73. SALLAN, S.E., ZINBERG, N.E., FREI, E. Antiemetic effect of  $\Delta^9$ -THC in patients receiving cancer chemotherapy. *New England Journal of Medecine*, 1975 ; 293, 795-797.
74. TRAMER, M.R., CAROLL, D., CAMPBELL, F. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting : quantitative systematic review. *British Medical Journal*, 2001 ; 323, 16-21.
75. VINCENT, B.J., MC QUISTON, D.J., EINHORN, L.H. Review of cannabinoids and their antiemetic effectiveness. *Drugs*, 1983 ; 25, 52-62.
76. ABRAHAMOV, A., ABRAHAMOV, A., MECHOULAM, R. An efficient new cannabinoid antiemetic in peditary oncology. *Life Sciences*, 1995 ; 56, 2097-2102.
77. POP, E. Dexanabinol Pharms. *Current Opinion Investingational Drugs*, 2000 ; 1, 494-503.

78. SODERPALM, A.H., SCHUSTER, A., DE WIT, H. Antiemetic efficacy of smoked marijuana. Subjective and behavioral effects on nausea induced by syrup of ipeca. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour*, 2001 ; 69, 343-350.
79. WALL, J., DAVIS, S., RIDGWAY, S. Cannabis : its therapeutic use. *Nursing Standard*, 2001 ; 16, 39-44.
80. PERTWEE, R.G. Cannabinoids and multiple sclerosis. *Pharmacology and Therapeutics*, 2002 ; 95, 165-174.
81. PETRO, D.J. Marijuana as a therapeutic agent for muscle spasm or spasticity. *Psychosomatics*, 1980 ; 21, 81-85.
82. UNGERLEIDER, J.T., ANDRYSIAK, T., FAIRBANKS, L. Delta-9-tetrahydrocannabinol in the treatment of spasticity associated with multiple sclerosis. *Advances in Alcoholism and Substance Abuse*, 1988 ; 7, 39-50.
83. CLIFFORD, D.B. Tetrahydrocannabinol for tremor in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 1983 ; 13, 669-671.
84. MARTYN, C.N., ILLIS, L.S., THOM, J. Nabilone in the treatment of multiple sclerosis. *Lancet*, 1995 ; 345, 579.
85. GREENBERG, H.S., WERNESS, S.A., PUGT ANDRI, R.O. Short term effect of smoking marijuana on balance in patients with multiple sclerosis and normal volunteers. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1994 ; 55, 324-328.
86. KILLESTEIN, J., HOOGERVORST, E.L., REIF, M. Safety, tolerability and efficacy of orally administered cannabinoids in multiple sclerosis. *Neurology*, 2002 ; 58, 1404-1407.
87. MALEC, J., HARVEY, R.F., CAYNER, J.J. Cannabis effect on spasticity in spinal cord injury. *Archives of Physical and Medical Rehabilitation*, 1982 ; 63, 116-118.
88. DUNN, M., DAVIS, R. The perceived effects of marijuana on spinal cord injured males. *Paraplegia*, 1974 ; 12, 175.

89. BAKER, D., PRYCE, G., CROXFORD, J.L. Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model.  
*Nature*, 2000 ; 404, 84-87.
90. CONSROE, P. Brain cannabinoid systems as targets for the therapy of neurological disorders.  
*Neurobiology of Disease*, 1998 ; 5, 534-551.
91. MECHOULAM, R., SPATZ, M., SHOHAMI, E. Endocannabinoids and neuroprotection.  
*Science STKE*, 2002 ; 129, RE5.
92. SKAPER, S.D., BURIANI, A., DALTOSD, R. The ALIAmide palmitoethanolamide and cannabinoids, but not anandamide, are protective in a delayed postglutamate paradigm of oxytotoxic death in cerebellar granule neurons.  
*Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 1996 ; 93, 3984-3989.
93. SHEN, M.X., PISER, T.M., SEYBOLD, V.S. Cannabinoid receptor agonists inhibit glutamatergic synaptic transmission in rat hippocampal cultures.  
*Journal of Neuroscience*, 1996 ; 16, 4322-4334.
94. CHAN, G.C., HINDS, T.R., IMPEY, S. Hippocampal neurotoxicity of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol.  
*Journal of Neuroscience*, 1998 ; 18, 5322-5332.
95. HAMPSON, A.J., GRIMALDI, M., AXELROD, J. Cannabidiol and  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants.  
*Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 1998 ; 95, 8268-8273.
96. HAMPSON, A.J., GRIMALDI, M., LOLIC, M. Neuroprotective antioxydants from marijuana.  
*Annals of the New York Academy of Sciences*, 2000 ; 899, 274-282.
97. PERRON, R.R., TYSON, R.L., SUTHERLAND, G.R. [DELTA]9-Tetrahydrocannabinol increases brain temperature and inverts circadian rythms.  
*Neuroreport*, 2001 ; 12, 3791-3794.
98. GLASS, M. The role of cannabinoids in neurodegenerative diseases.  
*Progress in Neuro-Psychopharmacology*, 2001 ; 25, 743-765.



99. ESPOSITO, G., IZZO, A.A., DI ROSA, M. Selective cannabinoid CB1 receptor-mediated inhibition of inducible nitric oxide synthase protein expression in C6 rat glioma cells.  
*Journal of Neurochemistry*, 2001 ; 78, 835-841.
100. Bulletin de l'Association Internationale pour le Cannabis Medical.  
Edition du 6 Octobre 2002.
101. CONSROE, P., MUSTY, R., TILLERY, W. The perceived effects of cannabis smoking in patients with multiple sclerosis.  
*European Neurology*, 1997 ; 38, 44-48.
102. Bulletin de l'Association Internationale pour le Cannabis Médical.  
Edition du 30 Novembre 2002.
103. SIERADZAN, K.A., FOX, S.H., HILL, M. Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease : a pilot study.  
*Neurology*, 2001 ; 57, 2108-2111.
104. CONSROE, P., LAGUNA, J., ALLENDER, J. Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease.  
*Pharmacology Biochemistry and Behaviour*, 1991 ; 40, 701-708.
105. MUELLER-VAHL, K., SCHNEIDER, U., KOBLENZ, A. Treatment of Tourette's syndrome with delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) : a randomized crossover trial.  
*Pharmacopsychiatry*, 2002 ; 35, 57-61.
106. CUNHA, J.M., CARLINI, E.A., PEREIRA, E. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients.  
*Pharmacology*, 1980 ; 21, 175-185.
107. LAMBERT, D.M., VANDEVOORDE, S., DIEPENDAELE, G. Anticonvulsant activity of N-palmitoyletanolamide, a putative endocannabinoid, in mice.  
*Epilepsia*, 2001 ; 42, 321-327.
108. KARLER, R., TURKANIS, S.A. The cannabinoids as potential antiepileptics.  
*Journal of Clinical Pharmacology*, 1981 ; 21, 437S-448S.

109. MECHOULAM, R., FRIDE, E. Physiology : a hunger for cannabinoids.  
*Nature*, 2001 ; 410, 763-765.
110. DI MARZO, V., GOPARAJU, S.K., WANG, L. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake.  
*Nature*, 2001 ; 410, 822-825.
111. HAO, S., AVRAHAM, Y., MECHOULAM, R. Low dose anandamide affects food intake, cognitive function, neurotransmitter and corticosterone levels in diet-restricted mice.  
*European Journal of Pharmacology*, 2000 ; 392, 147-156.
112. COLOMBO, G., AGABIO, R., DIAZ, G. Appetite suppression and weight loss after the cannabinoid antagonist SR 141716.  
*Life Sciences*, 1998 ; 63, PL 113-117.
113. ARMONE, M., MARUANI, J., CHAPERON, F. Selective inhibition of sucrose and ethanol intake by SR 141716, an antagonist of central cannabinoid (CB1) receptors.  
*Psychopharmacology*, 1997 ; 132, 104-106.
114. AKIO INUI, M.D. Cancer anorexia-cachexia syndrome : current issues in research and management.  
*Cancer Journal for Clinicians*, 2002 ; 52, 72-91.
115. KIRKHAM, T.C., WILLIAMS, C.M. Synergistic effects of opioid and cannabinoid antagonists on food intake.  
*Psychopharmacology*, 2001 ; 153, 267-270.
116. PLASSE, T.F., GORTER, R.W., KRASNOW, S.H. Recent clinical experience with dronabinol.  
*Pharmacology Biochemistry and Behaviour*, 1991 ; 40, 695-700.
117. GOMEZ, R., NAVARRO, M., FERRER, B. A peripheral mechanism for CB1 cannabinoid receptor-dependent modulation of feeding.  
*Neuroscience*, 2002 ; 22, 9612-9617.
118. SULCOVA, E., MECHOULAM, R., FRIDE, E. Biphasic effects of anandamide.  
*Pharmacology Biochemistry and Behaviour*, 1998 ; 59, 347-353.

119. BEAL, J.E., OLSON, R., LAUBENSTEIN, L. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS.  
*Journal of Pain and Symptom Management*, 1995 ; 10, n°2, 89-97.
120. BEAL, J.E., OLSON, R., LEFKOWITZ, L. Long-term efficacy and safety of dronabinol for acquired immunodeficiency syndrome-associated anorexia.  
*Journal of Pain and Symptom Management*, 1997 ; 14, n°1, 7-14.
121. NELSON, K., WALSH, D., DEETER, P. A phase II study of delta-9-tetrahydrocannabinol for appetite stimulation in cancer-associated anorexia.  
*Journal of Palliative Care*, 1994 ; 10, n°1, 14-18.
122. JATOI, A., WINDSCHITL, H.E., LOPRINZI, C.L. Dronabinol versus megestrol acetate combination therapy for cancer-associated anorexia : a North Central Cancer Treatment Group study.  
*Journal of Clinical Oncology*, 2002 ; 20, 567-573.
123. GROSS, H., EBERT, M.H., FADEN, V.B. A double blind trial of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol in primary anorexia nervosa.  
*Journal of Clinical Psychopharmacology*, 1983 ; 3, 165-171.
124. Bulletin de l'Association Internationale pour le Cannabis Médical.  
Edition du 14 Août 2002.
125. BRIGAS, F., BONICEL, P., THIBAUT, M. Les différents types de glaucome.  
*Actualités Pharmaceutiques*, 2000 ; 391, 38-48.
126. HEPLER, R.S., FRANK, I.M. Marijuana smoking and intraocular pressure.  
*Journal of the American Medical Association*, 1971 ; 217, 1392.
127. MERRITT, J.C., CRAWFORD, W.J., ALEXANDER, P.C. Effect of marijuana on intraocular and blood pressure in glaucoma.  
*Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1981 ; 33, 40-41.
128. MERRITT, J.C., OLSEN, J.C., ARMSTRONG, J.R. Topical delta-9-tetrahydrocannabinol in hypertensive glaucomas.  
*Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1981 ; 33, 40-41.

129. GREEN, K. Marijuana smoking vs cannabinoids for glaucoma therapy.  
*Archives of Ophthalmology*, 1998 ; 116, 1433-1437.
130. JONES, R.T., BENOWITZ, N.L., HERNING, R.I. Clinical relevance of cannabis tolerance and dependence.  
*Journal of Clinical Pharmacology*, 1981 ; 21, 143S-152S.
131. MUCHTAR, S., ALMOG, S., TORRACCA, M.T. A submicron emulsion as ocular vehicle for delta-8-tetrahydrocannabinol : effect on intraocular pressure in rabbits.  
*Ophthalmic Research*, 1992 ; 24, 142-149.
132. PORCELLA, A., MAXIA, C., GESSA, G.L. The human eye expresses high levels of CB1 cannabinoid receptor mRNA and protein.  
*European Journal of Neuroscience*, 2000 ; 12, 1123-1127.
133. PATE, D.W., JARVINEN, K., URTTI, A. Effect of the CB1 receptor antagonist, SR 141716 A, on cannabinoid-induced ocular hypotension in normotensive rabbits.  
*Life Sciences*, 1998 ; 63, 2181-2188.
134. PORCELLA, A., MAXIA, C., GESSA, G.L. The synthetic cannabinoid WIN 55 212-2 decreases the intraocular pressure in human glaucoma resistant to conventional therapies.  
*European Journal of Neuroscience*, 2001 ; 13, 409-412.
135. SONG, Z.H., SLOWEY, C.A. Involvement of cannabinoid receptors in the intraocular pressure-lowering effects of WIN 55 212-2.  
*Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2000 ; 292, 136-139.
136. HODGES, L.C., REGGIO, P.H., GREEN, K. Evidence against cannabinoid receptor involvement in intraocular pressure effects of cannabinoids in rabbits.  
*Ophthalmic Research*, 1997 ; 29, 1-5.
137. BEILIN, M., NEUMANN, R., BELKIN, M. Pharmacology of the intraocular pressure (IOP) lowering effect of systemic dexamabinol (HU 211), a non-psychotropic cannabinoid.  
*Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 2000 ; 16, 217-230.
138. SCHWARTZ, M., YOLES, E. Neuroprotection : a new treatment modality for glaucoma.  
*Current Opinion in Ophthalmology*, 2000 ; 11, 107-111.

139. SCHWARTZ, M., YOLES, E. Optic nerve degenerative and potential neuroprotection : implications for glaucoma.  
*European Journal of Ophthalmology*, 1999 ; 9, S9-S11.
- 140 ADACHI, K., FUJITA, Y., MORIZANE, C. Inhibition of NMDA receptors and nitric oxide synthase reduces ischemic injury of the retina.  
*European Journal of Pharmacology*, 1998 ; 350, 53-57.
141. RABU, C. Interactions des cannabinoïdes naturels avec le système immunitaire.  
Thèse de doctorat en Pharmacie, Université de Nantes, 2002 ; n°.23.
142. LUO, Y.D., PATEL, M.K., WIEDERHOLD, M.D. Effects of cannabinoids and cocaine on the mitogen-induced transformations of lymphocytes of human and mouse origins.  
*International Journal of Immunopharmacology*, 1992 ; 14, 49-56.
143. CUSHMAN, P., GRIECO, M., GUPTA, S. Reduction in T-lymphocytes forming active rosettes in chronic marijuana smokers.  
*International Journal of Clinical Pharmacology*, 1975, 12, 217-220.
144. SMITH, S.R., DENHARDT, G., TERMINELLI, C. The anti-inflammatory activities of cannabinoid receptor ligands in mouse peritonitis models.  
*European Journal of Pharmacology*, 2001 ; 432, 107-119.
145. RACHELEFSKY, G.S., OPELZ, G., MICKEY, M.R. Intact humoral and cell-mediated immunity in chronic marijuana smoking.  
*Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1976 ; 58, 483-490.
146. NAHAS, G.G., OSSEMAN, E.F. Altered serum immunoglobulin concentration in chronic marijuana smokers.  
*Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1991 ; 288, 25-32.
147. GOUTOPOULOS, A., MAKRIYANNIS, A. From cannabis to cannabinergics : new therapeutic opportunities.  
*Pharmacology and Therapeutics*, 2002 ; 95, 103-117.

148. SMITH, R.S., TERMINELLI, C., DENHARDT, G. Effects of cannabinoid receptor agonist and antagonist ligands on production of inflammatory cytokines and anti-inflammatory interleukin-10 in endotoxemic mice.

*Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2000 ; 293, 136-150.

149. KLEIN, T.W., LANE, B., NEWTON, C.A. The cannabinoid system and cytokine network.

*Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 2000 ; 225, 1-8.

150. FARQUHAR-SMITH, W.P., JAGGAR, S.I., RICE, A.S. Attenuation of nerve growth factor-induced visceral hyperalgesia via cannabinoid CB1 and CB2-like receptors.

*Pain*, 2002 ; 97, 11-21.

# TABLE DES MATIERES

<b>PLAN</b> .....	1
<b>ABREVIATIONS</b> .....	4
<b>INTRODUCTION</b> .....	5
<b>PREMIERE PARTIE</b> .....	7
<b>I. Histoire de la plante</b> .....	8
<b>II. Eléments de botanique</b> .....	13
<b>III. Composition chimique du cannabis</b> .....	16
1. Les principaux cannabinoïdes.....	20
1.1. Le $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol.....	20
1.2. Les principaux autres cannabinoïdes.....	25
2. Pharmacologie des cannabinoïdes.....	27
2.1. Pharmacologie clinique des cannabinoïdes.....	27
2.2. Mécanisme d'action des cannabinoïdes.....	31
2.2.1. Structure des récepteurs.....	32
2.2.2. Ligands synthétiques et endogènes.....	33
2.2.2.a. Ligands synthétiques.....	33
2.2.2.b. Ligands endogènes.....	34
2.2.3. Ligands naturels issus du cannabis des récepteurs aux cannabinoïdes.....	34
2.2.4. Localisation des récepteurs.....	36
2.2.4.a. Localisation des récepteurs CB1.....	36
2.2.4.b. Localisation des récepteurs CB2.....	37
2.2.5. Interactions du $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol avec les autres neurotransmetteurs.....	38
3. Système endocannabinoïde.....	40

<b>DEUXIEME PARTIE .....</b>	<b>45</b>
<b>I. Usages médicaux du cannabis au cours de l'Histoire.....</b>	<b>46</b>
<b>II. Cannabis et douleur. ....</b>	<b>51</b>
1. Rappel sur la transmission de la douleur. ....	51
2. Mode d'action des cannabinoïdes dans la douleur. ....	53
3. Etudes cliniques des cannabinoïdes dans la douleur.....	57
<b>III. Cannabis et nausées / vomissements chimio-induits. ....</b>	<b>60</b>
1. Rappel des mécanismes physiopathologiques des nausées / vomissements chimio-induits. ...	61
2. Etudes cliniques des cannabinoïdes dans les nausées / vomissements chimio-induits.....	64
<b>IV. Cannabis et troubles neurologiques. ....</b>	<b>67</b>
1. Sclérose en plaques et lésions médullaires. ....	68
2. Neuroprotection. ....	73
3. Mouvements anormaux.....	76
4. Epilepsie.....	78
<b>V. Cannabis et stimulation de l'appétit.....</b>	<b>79</b>
<b>VI. Cannabis et glaucome.....</b>	<b>84</b>
<b>VII. Cannabis et inflammation / immunomodulation. ....</b>	<b>90</b>
1. Effets des cannabinoïdes sur les lymphocytes T.....	90
2. Effets des cannabinoïdes sur les lymphocytes B. ....	92
3. Effets des cannabinoïdes sur les macrophages. ....	93
4. Effets des cannabinoïdes sur les cellules « natural killer ».....	93
5. Effets des cannabinoïdes sur les cytokines. ....	94
6. Autres effets des cannabinoïdes.....	95
<b>VII. Synthèse des statuts législatifs du cannabis en 2002. ....</b>	<b>97</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>101</b>



<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>103</b>
<b>TABLE DES MATIERES.....</b>	<b>119</b>

## **SERMENT DE GALIEN**

**Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :**

- **d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;**
- **d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;**
- **de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.**

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

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

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

---

BON A IMPRIMER N° 304

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER  
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

AUDEVAL Christelle

## **Cannabis et Thérapeutique : mise au point**

Thèse de Pharmacie n° - Université de Limoges ; 2003

---

### **Résumé**

*Cannabis sativa* est une plante utilisée depuis des millénaires en médecine dans de très nombreuses indications. Depuis trente ans, les recherches sur la chimie de la plante, la pharmacologie de ses composés et son potentiel thérapeutique ne cessent de progresser.

Ce travail a pour objectif de présenter une mise au point sur les différents axes thérapeutiques expérimentés dans le cadre scientifique d'essais cliniques, en s'appuyant sur la bibliographie existante : douleur, nausées / vomissements chimio-induits, troubles neurologiques, en particulier la sclérose en plaques, stimulation de l'appétit chez les patients sidéens ou cancéreux, glaucome, inflammation et immunomodulation. Devant l'ambivalence du cannabis entre substance toxicomanogène et médicament potentiel, l'aspect législatif ne peut être ignoré.

Ces éléments permettront d'appréhender l'état actuel des connaissances sur l'utilisation des cannabinoïdes en thérapeutique.

---

### **Mots clés**

Cannabis, cannabinoïde,  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol, thérapeutique.

---

### **Discipline – Spécialité doctorale**

Pharmacie Hospitalière et des Collectivités

---

### **Adresse de l'auteur**

Centre René Gauducheau  
Boulevard Jacques Monod  
44 805 Nantes Saint Herblain