

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE

Année 2010

THESE N°

<p>Intérêt thérapeutique des cannabinoïdes dans le traitement de la douleur</p>

THESE
POUR LE DIPLOME D' ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 27 Octobre 2010

PAR

M^{elle} BRISSON Céline

née le 26 Mars 1982 à Issoudun (36)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur Albert-José CHULIA.....	PRESIDENT
Monsieur le Docteur Pierre BEAULIEU.....	JUGE
Madame le Docteur Sophie FAVRAUD.....	JUGE
Madame le Docteur Christelle POUGET.....	JUGE

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur COMBY Francis, Maître de Conférences

VICE DOYEN

Monsieur le Professeur CARDOT Philippe

VICE DOYEN

Madame FAGNERE Catherine, Maître de Conférences

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE – CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE
OUDART Nicole	PHARMACOLOGIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE- HYDROLOGIE- ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE- VIROLOGIE

MAITRE DE CONFERENCES

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN GIRY Karine	PHARMACIE GALENIQUE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE- MATHEMATIQUE- INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE- VIROLOGIE
DEMIOT Claire- Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
JAMBUT Anne- Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNSIE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE APPLIQUEE A LA THERAPEUTIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHEMATIQUES
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHEMATIQUE ET INFORMATIQUE PHARMACEUTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE
VIGNOLES Philippe	BIOMATHEMATIQUES

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES- PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
--------------------------	-----------------------------------

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel	ANGLAIS
----------------------	---------

REMERCIEMENTS

A Monsieur Le Professeur Albert-José CHULIA,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la direction de ce travail. Je tiens à vous remercier sincèrement pour l'aide précieuse que vous m'avez apportée dans l'élaboration de cette thèse ainsi que pour votre disponibilité. Veuillez trouver ici le témoignage de ma respectueuse reconnaissance.

A Monsieur Pierre BEAULIEU,

Je suis très touchée de l'honneur que vous me faites en acceptant de prendre part à mon jury de thèse. Je vous remercie pour vos conseils et vos suggestions qui ont permis l'amélioration de ce travail. Veuillez accepter mes plus sincères remerciements pour votre présence dans ce jury, pour votre disponibilité et votre enthousiasme et soyez assuré, Monsieur, de tout mon respect et de ma profonde gratitude.

A Madame Christelle POUGET,

Je vous remercie d'avoir accepté de prendre part à mon jury de thèse. Veuillez accepter mes plus sincères remerciements pour votre disponibilité.

A Mademoiselle Sophie FAVRAUD,

Je te remercie d'avoir accepté de prendre part à mon jury de thèse. Sois remercié pour tes conseils, ta bonne humeur et ta disponibilité. Trouve ici le témoignage de ma sincère amitié.

A la mémoire de mes grands-parents,

A la mémoire de mon père,

A ma mère et à André qui m'ont toujours soutenu, encouragée et guidée dans mes projets,

A Sylvain, mon cher et tendre, pour sa patience,

A mon oncle et tante, mes cousines, pour tous les bons moments passés en famille,

A ma grand-mère,

A ma belle famille, pour toute l'attention qu'elle me porte et pour leur chaleureux accueil,

A mes amis de fac : La Brique, Anne-So, Fino, Fof, Cissou, Audrey et Charles, Julie, pour toutes ces années passées ensemble et pour votre soutien.

A mes amis : Thomas et Sandra, Dédé et Charlotte, Abdou, Chérif et Bouchra, Aubry, pour votre amitié.

A Alexia, pour tous nos délires, et pour sa fidèle amitié depuis 20 ans.

SOMMAIRE

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : LA DOULEUR

I. La douleur dans l'histoire

II. Bases neurophysiologiques de la douleur

1. De la périphérie à la moelle épinière
 - 1.1. Au niveau périphérique
 - 1.2. Au niveau moelle épinière
2. De la moelle épinière à l'encéphale
3. Les mécanismes de modulation de la douleur
 - 3.1. Au niveau spinal
 - 3.2. Les contrôles inhibiteurs descendants
 - 3.3. Au niveau des centres supérieurs du système nerveux central

III. Les différents types de douleur

1. La douleur par excès de nociception
2. La douleur neuropathique
3. La douleur psychogène
4. Douleurs aiguë et chronique
 - 4.1. Douleur aiguë
 - 4.2. Douleur chronique
5. Différencier les types de douleur et mesurer l'intensité
 - 5.1. Les méthodes d'auto évaluation
 - 5.1.1. L'échelle visuelle analogique
 - 5.1.2. L'échelle verbale simple
 - 5.2.3. L'échelle numérique
 - 5.2. Les méthodes d'hétéro-évaluation
 - 5.2.1. L'évaluation physiologique
 - 5.2.2. L'évaluation comportementale

IV. Traitements médicamenteux pour la prise en charge de la douleur.

1. Les principaux antalgiques de niveau I
 - 1.1. L'aspirine
 - 1.2. Les autres anti-inflammatoires employés comme analgésiques
 - 1.3. Le paracétamol
2. Les principaux antalgiques de niveau II
 - 2.1. La codéine
 - 2.2. Le dextropropoxyphène
 - 2.3. Le tramadol
3. Les principaux antalgiques de niveau III
 - 2.1. La morphine
 - 2.2. Les dérivés de la morphine
4. Traitement des douleurs neurogènes
 - 4.1. Les antiépileptiques
 - 4.2. Les antidépresseurs

DEUXIEME PARTIE : LE CANNABIS ET LES CANNABINOIDES

I. Le Cannabis

1. Histoire de la plante
2. Éléments de botanique
3. Composition chimique de Cannabis *sativa*
4. Modes de consommation de Cannabis *sativa*
 - 4.1. Les différentes formes de Cannabis *sativa*
 - 4.2. Les différentes méthodes d'administration de Cannabis *sativa*

II. Pharmacologie des cannabinoïdes

1. Devenir des cannabinoïdes chez le consommateur
2. Récepteurs et ligands
 - 2.1. Généralités
 - 2.2. Les récepteurs des cannabinoïdes
 - 2.2.1. Les récepteurs CB₁
 - 2.2.1.1. Localisation

- 2.2.1.2. Pharmacologie
- 2.2.2. Les récepteurs CB₂
 - 2.2.2.1. Localisation
 - 2.2.2.2. Pharmacologie
- 2.2.3. Autres récepteurs
- 2.3. Les ligands endogènes et synthétiques
 - 2.3.1. Les endocannabinoïdes
 - 2.3.1.1. L'anandamide
 - 2.3.1.2. Le 2-arachidonylglycérol (2-AG)
 - 2.3.1.3. Autres endocannabinoïdes
 - 2.3.2. Les ligands synthétiques

TROISIEME PARTIE : QUELLE PLACE POUR LE CANNABIS DANS LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR ?

I- Mode d'action des cannabinoïdes dans la douleur

1. Au niveau central
2. Au niveau spinal
3. Au niveau périphérique

II- Études cliniques

1. Historique
2. Résultats cliniques
 - 2.2. Douleurs aiguës
 - 2.2. Douleurs chroniques
 - 2.2.1. La fibromyalgie
 - 2.2.2. La sclérose en plaque
 - 2.2.3. Douleurs neuropathiques
 - 2.2.4. Douleurs cancéreuses
3. Nouvelles perspectives

III- Nouvelles thérapeutiques sur le marché mondial

1. Le nabilone
2. Le dronabinol
3. Le Cannador®
4. Le Sativex®
 - 4.1. Indication
 - 4.2. Contre indication
 - 4.3. Posologie et mode d'administration
 - 4.4. Pharmacologie

IV. Législation du cannabis dans le monde

1. En Europe
2. En Suisse
3. En France
4. Aux États-Unis
5. Au Canada

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Les voies ascendantes de la transmission de la douleur

Figure 2 : Les différentes fibres ascendantes

Figure 3 : Substances chimiques impliquées dans la genèse des messages nociceptifs

Figure 4 : Projections spinales des fibres afférentes nociceptives

Figure 5 : Voies ascendantes nociceptives

Figure 6 : Le thalamus

Figure 7 : Théorie du portillon (corne dorsal de la moelle)

Figure 8 : *Cannabis sativa*

Figure 9 : Fleurs mâles et femelles de *Cannabis sativa*

Figure 10 : Concentrations en Δ^9 -THC et effets physiques et psychiques «ressentis» par le sujet en fonction du temps, après consommation d'un « joint » contenant 9 mg de Δ^9 -THC

Figure 11 : Métabolisme du Δ^9 -tétrahydrocannabinol

Figure 12 : Mécanisme de transduction stimulés par le récepteur CB₁ dans la terminaison synaptique.

Figure 13 : Voies hypothétiques de l'anandamide

Figure 14 : Voies hypothétiques du 2-AG

INTRODUCTION

La douleur est une expérience universelle que nous vivons depuis la naissance jusqu'à la fin de la vie. Généralement, elle est légère et sans conséquence. Néanmoins, trop souvent, ou bien elle est intolérable et nécessite un traitement, ou bien elle persiste au delà de la blessure et devient chronique, ou encore elle réduit les activités de la personne souffrante ou lui rend la vie insupportable. Actuellement beaucoup de traitements sont disponibles sur le marché et pourtant beaucoup d' anti-douleurs « classiques » ont des effets secondaires souvent gênants pour le patient et parfois même demeurent insuffisant. Alors qu'en ai-t-il des nouvelles thérapeutiques et principalement qu'en ait-il du cannabis dans la prise en charge de la douleur ?

Sur le plan de la recherche fondamentale et clinique, la douleur est une préoccupation de plus en plus présente ces dernières décennies, et l'évolution rapide des connaissances a eu pour effet de nous aider à mieux comprendre le phénomène de la douleur et à faire ressortir la complexité de ses mécanismes neurophysiologiques et psychologiques. Dans une première partie, nous traiterons la douleur sous ses différentes formes, sa pharmacologie, ses traitements actuels ainsi que les différentes manières de l'évaluer.

Le cannabis est une drogue d'usage très répandu et est au centre d'un débat sur son classement, sa dépénalisation, sa tolérance. Nous présenterons dans une seconde partie la plante, ses composés ainsi que leur mécanisme d'action envisagé dans le système endocannabinoïde. Enfin la dernière partie a pour but de présenter une vue d'ensemble de l'histoire récente et des progrès de la recherche médicale sur l'utilisation du cannabis dans le traitement de la douleur.

PREMIERE PARTIE : LA DOULEUR

I. La douleur dans l'histoire

Pour commencer il est important de s'intéresser à la douleur dans l'histoire. Dans le contexte philosophique de la médecine grecque, la sensation est le fondement de la connaissance du particulier. Ainsi, les sensations que vit le patient sont autant d'informations fondamentales au médecin pour établir un diagnostic.

A cette époque, les causes des maladies ne sont pas connues, il y a peu de connaissances anatomiques. Leur connaissance, ou plutôt leur approche se fera à partir de deux éléments fondamentaux : l'observation rigoureuse et l'écoute attentive des paroles du malade qui décrit son état. La douleur est comprise à partir d'une interprétation des signes, notamment la localisation qui est essentielle pour le diagnostic et l'ensemble de la démarche thérapeutique. La douleur étant un élément au sein d'un processus d'ensemble qu'est la maladie (REY R., 1993).

La période postérieure à Hippocrate et antérieure à Galien fut marquée par la médecine d'Alexandrie, au III^{ème} siècle avant J-C. Hérophile amène des connaissances sur les voies sensitives, grâce à la pratique de la dissection humaine. Il a ainsi acquis un ensemble de connaissances sur le cerveau et les nerfs, sur le rôle du cervelet dans les mouvements volontaires.

Avec Celse, la médecine romaine du Ier siècle après J-C est toujours sous l'influence hippocratique. La douleur est un signe important pour le pronostic de la maladie. Elle a pour seule fonction d'être un signe de maladie. Par conséquent, elle doit être décrite, expliquée, retranscrite (DESPOUY O., 1998).

A travers ses écrits, Galien a mis en place une médecine qui fonctionne comme un système où toutes les parties sont liées. Pour comprendre la conception de la douleur qui a émergé de la médecine galénique, il faut comprendre le système lui-même. Voici les points récurrents de la médecine galénique. Il existe quatre éléments (air, eau, terre, feu) et quatre humeurs (sang, bile, bile noire et phlegme).

Toutefois, Galien s'intéresse aussi à la sensation exacerbée. Selon Galien elle relève du toucher. Il met en avant l'idée que la douleur, comme la sensation, requiert la perception, c'est à dire la conscience. La sensation doit être adéquate à l'impression extérieure. Il faut qu'il y ait communication entre le cerveau et l'organe stimulé (REY R., 1993).

Galien a aussi mis en place une classification des douleurs qui persistera jusqu'à la renaissance : la douleur est soit pulsatile, soit gravative (sensation de lourdeur, pesanteur), soit tensive, soit pongitive (sensation de pénétration d'un objet dur et pointu). Chaque organe a une fonction spécifique, qui sera altérée selon un mode particulier, et provoquera ainsi une douleur spécifique. La classification des douleurs sert de cadre rationnel pour le diagnostic, en l'absence d'autres notions anatomiques (DESPOUY O., 1998).

Au IX^{ème} siècle, s'effectue un travail de traduction de textes médicaux du grec en arabe et au X^{ème} siècle, Avicenne rassemble toutes les connaissances médicales de son temps, en privilégiant le raisonnement et le diagnostic différentiel. La douleur est définie comme une modification des humeurs. Elle a pour fonction d'annoncer des crises ou le dénouement de la maladie, qui se termine par une évacuation (sueur ou hémorragie). La douleur est signe et renseigne sur l'évolution de la maladie.

Au Moyen Age, l'Église catholique interdit la recherche scientifique, la réflexion intellectuelle, la philosophie, la médecine : les littératures philosophique et médicale grecques disparaissent. Le galénisme interdisait la dissection d'humains, l'expérimentation et néglige l'anatomie au profit des seuls débats théoriques (LORIN F., 2005).

Les principaux éléments qui apparaissent dans la littérature sur l'histoire de la douleur sont des éléments qui relèvent plutôt de conceptions de la douleur, en rapport avec la façon de vivre la foi qui existait à cette époque. Le Christ est alors le modèle de la souffrance supportée et acceptée. La maladie est à la fois une punition de Dieu mais le malade est aussi, en quelque sorte, un élu car, par ses souffrances, Dieu l'appelle à supporter celles du Christ et à trouver ainsi, le rachat de ses péchés (DESPOUY O., 1998).

Pour comprendre la conception de la douleur à la Renaissance, il faut présenter quelques facteurs qui ont participé à sa mise en place (REY R., 1993). La Renaissance et la Réforme protestante bouleversent la morale, introduisent la pensée positiviste, inaugurent la démarche scientifique. Les grandes découvertes sont des révélations (LORIN F., 2005)

Entre 1570 et 1598, se succèdent des épisodes d'épidémies, notamment de peste et des disettes successives. Cette époque est marquée par les guerres de religions. La douleur et la souffrance sont des éléments du quotidien des personnes. Le corps doit se soumettre à la raison, ainsi, la douleur n'est pas écoutée (REY R., 1993).

Cependant, la douleur va se détacher de cette conception spiritualisée, par un changement de représentation du corps qui s'opère à cette époque. Le pape Jules II lève enfin l'interdit sur la dissection de cadavres humains et corrige l'anatomie de Galien.

La renaissance est l'époque de l'Humanisme, une période de transition entre la pensée des Anciens et le rationalisme de Descartes. Montaigne œuvre pour l'expérience laïcisée de l'individu, un corps assumé dans la vérité de ses sensations. Il inaugure l'autobiographie et définit la douleur comme le « souverain mal ». Durant une part de sa vie, Montaigne souffrira de coliques néphrétiques dues à une lithiase urinaire (LORIN F., 2005). Il aborde dans les *Essais* directement la question de la douleur.

Le contexte philosophique et scientifique du XVI^{ème} siècle est marqué par une impulsion générale donnée à la connaissance. La science s'engage dans la voie de la découverte des phénomènes et objets étudiés, c'est à dire que l'anatomie acquiert une nouvelle dimension scientifique.

Le siècle des Lumières est celui de l'émergence de la Raison. Cette période est marquée par la séparation de domaines qui étaient jusque là intrinsèquement liés : l'Église, la métaphysique et la science. La médecine des Lumières est basée sur l'observation. Elle est aussi liée à un questionnement philosophique en cours à cette

époque : la question de la sensibilité. L'idée de douleurs infligées par Dieu apparaît inadéquate. La douleur est reconnue comme nuisible (REY R., 1993).

Trois écoles médicales s'affrontent : les mécanistes pour lesquels la douleur est la conséquence d'une distension des fibres. Les animistes pensent que la douleur est le signe d'un conflit intérieur ; ils ouvrent une interprétation psychologique du symptôme. Enfin les vitalistes s'appuient sur une conception moniste de l'Homme. La douleur est utile, elle n'est pas un moyen de résignation, mais une lutte pour la vie (LORIN F., 2005).

Ainsi, la distinction est faite entre la douleur- signal d'alarme, qui annonce ou accompagne une crise, et la douleur seule qui n'a aucune utilité. Le diagnostic est établi en fonction des quatre formes de douleurs de Galien (tensive, gravative, pulsative et pongitive) qui peuvent varier d'intensité.

Bichat constate la diversité des descriptions de douleurs. Il distingue le système nerveux végétatif du système nerveux central. Il décrit également la notion de seuil de la douleur. Sur le plan thérapeutique, le médecin du XVIII^{ème} utilise couramment l'opium importé de Turquie.

Au XIX^{ème} siècle, les derniers bastions du conservatisme médical sont repoussés. Larrey est chirurgien des campagnes napoléoniennes. Il met à profit l'état de choc des premières heures pour amputer avant l'arrivée de la réaction inflammatoire. Il veut éviter des souffrances inutiles (REY R., 1993).

Les chimistes allemands isolent la morphine comme principe actif de l'opium. En 1847, l'Académie de médecine et l'Académie des sciences donnent enfin l'aval à l'emploi d'analgésiques lors d'actes chirurgicaux. Simpson obstétricien écossais réalise avec du chloroforme le premier accouchement sans douleur (TRUONG J.M., 2003).

En 1884, la cocaïne, extraite du coca, est rapportée d'Amérique latine. Les ophtalmologues viennois découvrent son action anesthésique locale avec d'autres dérivés : procaïne et novocaïne. Suit la découverte de l'aspirine en 1899 par Bayer (DESPOUY O., 1998).

C'est après la seconde guerre mondiale que les anesthésistes seront les plus novateurs. Le Dr Bonica, anesthésiste aux États-Unis, est assigné à la prise en charge de soldats présentant des douleurs chroniques. Il propose alors le concept de l'approche multidisciplinaire et crée en 1961 la « Washington University Multidisciplinary Pain Center » (TRUONG JM, 2003).

A la fin du XX^{ème} siècle, le traitement de la douleur devient un objectif de santé publique et d'immense progrès sont réalisés.

Mais curieusement en ce début du XXI^{ème} siècle, la prise en charge de la douleur n'est pas seulement un véritable enjeu de santé publique, critère de qualité et d'évolution d'un système de santé, mais un problème de société. Socialement la douleur peut être si invalidante qu'elle interdit ou empêche toutes activités. De plus le patient douloureux n'est pas l'unique « victime », l'entourage familial, social, professionnel devient lui aussi « victime ».

Avec la fièvre et la fatigue, la douleur est un des premiers motifs de consultation médicale en France : 31,7% des patients interrogés présentent des douleurs chroniques, pour 19,9% elles sont d'intensité modérées à intenses. 46,3% d'entre eux ont moins de 60 ans.

En Europe : 20% des adultes européens ont une ou plusieurs douleurs (15 pays). Un tiers considère leur douleur comme insupportable et 1 sur 6 ont déjà pensé au suicide. Quarante pour cent ont une mauvaise gestion de leur douleur.

Les douleurs chroniques rebelles sont sources d'incapacités, de handicaps, d'invalidité et d'altérations majeures de la qualité de vie. Outre les aspects humains ou médicaux, les douleurs chroniques ont des conséquences économiques : absentéisme au travail, puis arrêt de travail aboutissant à l'invalidité, incapacité des sujets à assumer leurs rôles familiaux et sociaux (AUBRUN F. et al., 2009).

II. Les bases neurophysiologiques de la douleur

Quelque soit son mécanisme initiateur, neurologique ou psychologique, la douleur proprement dite constitue dans tous les cas une expérience subjective et un phénomène complexe comportant une part cognitive, émotionnelle au delà de la simple perception sensodiscriminative.

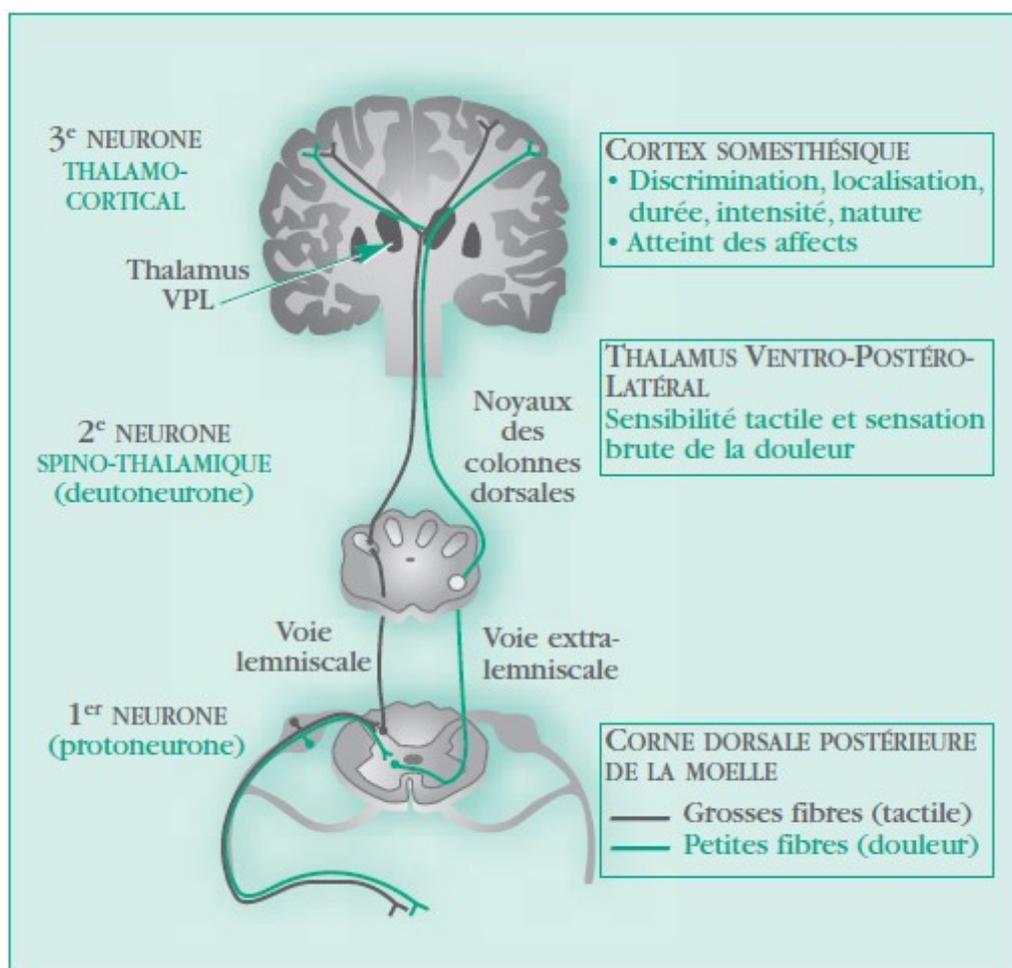
L'International Association for the Study of Pain (IASP) propose de définir la douleur comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à un dommage tissulaire présent ou potentiel, ou décrite en termes d'un tel dommage » (BESSION J.M. et al.,2006).

Cette définition met explicitement l'accent sur la variabilité de la relation entre lésion et douleur et intègre les dimensions sensorielle, affective et cognitive de l'expérience douloureuse (CNEUD, CNMD, SFAP, 2001).

La transmission douloureuse est un phénomène complexe impliquant des mécanismes électrophysiologiques et neurochimiques où trois étapes vont se succéder :

- L'élaboration de l'influx au niveau du nocicepteur et son passage dans la fibre nerveuse périphérique ;
- Le relais et la modulation au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière (convergence, amplification, blocage des influx) ;
- L'intégration au niveau du cerveau qui le transforme en message conscient : sensation précise et retentissement émotionnel et affectif.

A chaque étape, il existe des mécanismes d'amplification de l'influx (sensibilisation) mais également de frein physiologique, d'où il ressort un message qui arrive au cerveau, où il est intégré comme douleur (QUENEAU P., 2004).



SOURCE : *Douleurs et aspects médico-légaux*. Institut UPSA.

Figure n°1 : Les voies ascendantes de la transmission de la douleur.

1. De la périphérie à la moelle épinière

Nous savons aujourd'hui que, de la stimulation nociceptive jusqu'à la perception, il y a toute une série de mécanismes endogènes qui influence notre expérience de la douleur. Ces mécanismes endogènes excitateurs et inhibiteurs augmentent ou réduisent le signal nociceptif, ce qui se traduit par plus ou moins de douleur. Une vision purement linéaire n'est donc plus suffisante pour expliquer comment une douleur peut apparaître ou même persister sans blessure apparente.

Afin de bien comprendre la neurophysiologie de la douleur, il faut s'intéresser aux voies afférentes qui conduisent l'influx nociceptif de la périphérie vers les centres supérieurs, mais il faut aussi porter une attention particulière aux mécanismes endogènes de modulation de la douleur qui se retrouvent à tous les niveaux du système nerveux central (MARCHAND S., 2006).

1.1. Au niveau périphérique

Une stimulation nociceptive (terme introduit par Sherrington pour désigner ce qui peut provoquer un dommage) (BESSON J.M. et al.,2006) de nature mécanique, chimique, ou thermique recrutera des nocicepteurs qui conduiront l'information, par le premier neurone ou neurone primaire, jusqu'aux cornes postérieures de la moelle. (MARCHAND S., 2006). Un récepteur doit posséder deux caractéristiques essentielles pour être qualifié de nociceptif : une capacité de réponse proportionnelle à l'intensité du stimulus et un seuil de réponse plus élevé que les simples thermorecepteurs et mécanorécepteurs (MARCHAND S., 2009).

Le message nociceptif résulte de la mise en jeu de terminaisons libres amyéliniques constituant des arborisations dans les tissus cutanés, musculaires et articulaires, ainsi que dans les paroi des viscères. Ces messages sont ensuite véhiculés dans les nerfs par différentes fibres classés selon leur diamètre et l'existence ou non d'une gaine de myéline (BESSON J.M. et al, 2006).

Nous pouvons diviser en trois classes les fibres nerveuses somatiques :

- Les **A β** et **A α** sont de grosses fibres myélinisées à conduction rapide (30-120m/s) qui encodent, dans des conditions normales, l'information non nociceptive, mais qui participent à la modulation de la douleur. (MARCHAND J.M., 2009). La stimulation de ces fibres ne produit pas de douleur. En revanche leur blocage lors de la stimulation des fibres C et A δ entraîne une douleur plus intense (FAVRAUD S., 2010).

- Les **A δ** sont des fibres de plus petit calibre et plus lentes (5 à 30m/s) que les fibres A β . Elles ont un seuil de recrutement élevé et assurent la transmission rapide et précise de l'information nociceptive.(MARCHAND S., 2009). La vitesse de conduction amène à penser qu'elles sont responsables de la première douleur ressentie lors d'un stimulus ; une douleur rapide et bien localisée de type piqûre (FAVRAUD S., 2010).
- Les fibres **C** sont de petites fibres amyéliniques, donc lentes (0,5 à 2m/s), qui répondent préférentiellement à des stimulations nociceptives et conduisent l'information de manière diffuse (MARCHAND S., 2009). Elles représentent près des trois quart des fibres des nerfs périphériques et elles sont à très grande majorité nociceptives. Elles sont responsables de la douleur tardive et diffuse.

Axones sensoriels	A α	A β	A δ	C
Axones des fibres sensorielles musculaires	Groupe I	II	III	IV
Diamètre (μm)	13 - 20	6 - 12	1 - 5	0.2 - 1.5
Vitesse (m/s)	80 - 120	35 - 75	5 - 30	0.5 - 2
Récepteurs sensoriels	Propriocepteurs des muscles squelettiques	Mécanorécepteurs de la peau	Douleur, température	Température, douleur, démangeaison

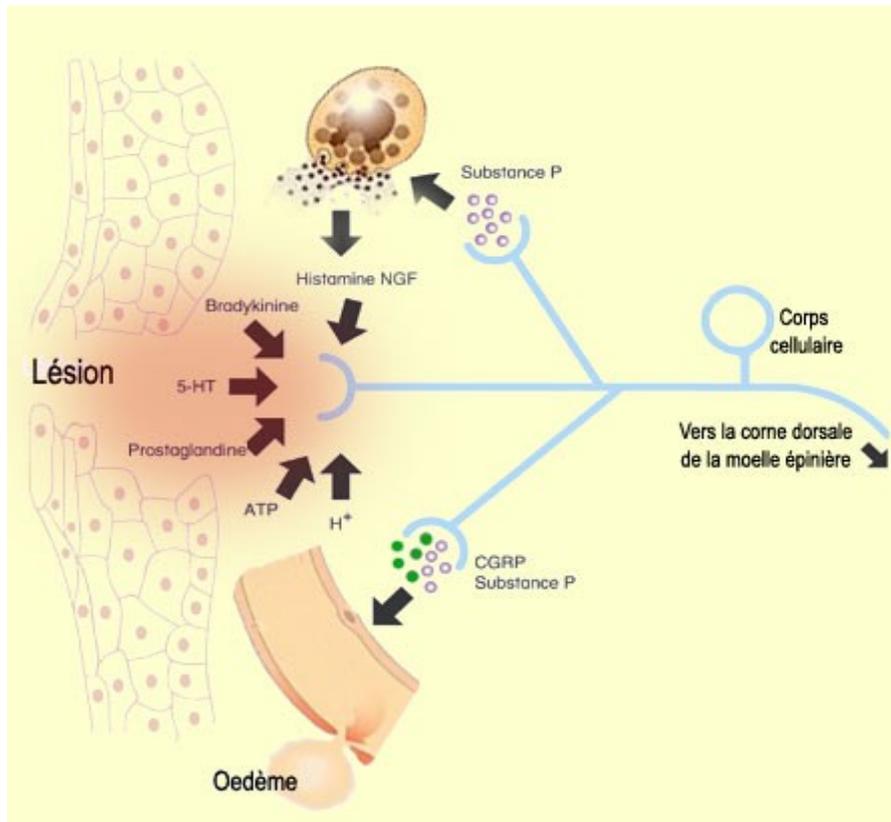
SOURCE : Institut National de recherches pédagogique. La douleur (RAYESS E.)

Figure n°2 : Les différents types de fibres ascendantes.

Il n'existe pas, à proprement parler, de récepteur de la douleur, mais plutôt des terminaisons nerveuses libres qui se retrouvent sur toute la surface du corps mais aussi dans les muscles, les tendons, les viscères. Il est donc fréquent que nous définissons les nocicepteurs par les propriétés des fibres nerveuses auxquelles ils sont reliés (MARCHAND S., 2006).

Il est bien établi que de nombreuses substances chimiques sont impliqués dans les mécanismes de la genèse des messages nociceptifs (MARCHAND S., 2009).

Si un stimulus nociceptif est bien évidemment capable de déclencher une sensation douloureuse, la lésion tissulaire qu'il aura provoquée sera responsable d'une série d'évènements étroitement liés au processus inflammatoires engendrés par la lésion, qui vont prolonger l'activation des nocicepteurs et surtout induire une sensibilisation.



SOURCE : *Les molécules qui produisent la douleur* sur <http://lecerveau.mcgill.ca>

Figure n°3 : Substances chimiques impliquées dans la genèse des messages nociceptifs

Trois groupes de facteurs interviennent dans un foyer inflammatoire au contact des nocicepteurs :

- les premiers sont directement liés à la lésion tissulaire et activent les nocicepteurs déjà excités directement par le stimulus causal lui-même. Il s'agit des ions hydrogène et de l'Adénosine triphosphate (ATP) issus des lésions tissulaires. Ces substances en se fixant sur leurs récepteurs spécifiques induisent l'ouverture d'un canal sodique qui dépolarise la terminaison libre de la fibre.

- Les seconds sont liés aux processus inflammatoires : il s'agit de la bradykinine qui, outre ses capacités d'augmenter la perméabilité capillaire, est l'un des plus puissants algogènes connus ainsi que des prostaglandines, des leucotriènes, des cytokines et du facteur de croissance (NGF) qui sensibilisent les récepteurs à l'action d'autres substances. Ils sont responsables de l'hyperalgie primaire. On peut y adjoindre la sérotonine (5-HT), issue de l'agrégation des thrombocytes et de la dégranulations des mastocytes et l'histamine, prurigineuse puis douloureuse à concentration plus élevée, issue des granules des mastocytes.

- Les troisièmes sont représentés par la substance P, le Peptide Associé au Gène de la Calcitonine (CGRP) et la Neurokinine A. Il s'agit de substances libérées par les nocicepteurs eux-mêmes, capables directement ou indirectement d'activer ou de sensibiliser ces derniers (CNEUD, CNMD, SFAP, 2001).

Comme nous l'avons vu précédemment, la vitesse de conduction des fibres A δ et C permet de percevoir une première et une seconde douleur. En effet, à la suite d'une stimulation nociceptive, les fibres A δ transmettent l'influx nerveux rapidement occasionnant une sensation brève et aiguë de piqûre à l'endroit de la douleur. C'est cette information rapide et précise qui est à la base du réflexe de retrait afin de soustraire de la source de cette stimulation nociceptive.

Dans un deuxième temps, les fibres C transportent à leur tour l'information nociceptive qui apporte une sensation plus diffuse de brûlure. Il est possible de bloquer individuellement chacune de ces douleurs. L'application d'un garrot qui bloque temporairement les apports trophiques aux cellules nerveuses affectera dans un premier temps les cellules myélinisées dont les fibres A δ , ce qui aura pour effet d'isoler la conduction des fibres C. A la suite de l'application du garrot, une stimulation nociceptive ne sera perçue que plus tardivement, de façon plus diffuse et comme une brûlure indépendamment que la stimulation soit thermique ou mécanique.

D'autre part, l'application locale de la capsaïcine, l'extrait de piment fort, aura, dans un premier temps, pour effet de produire une sensation de brûlure et une sensibilisation de la région affectée qui deviendra hyperalgésique. A plus haute dose, la capsaïcine finira par bloquer l'activation des fibres C, par son action sur certains canaux calciques, permettant d'isoler les fibres A δ . Cette fois, une stimulation nociceptive sera perçue rapidement et précisément et disparaîtra sans qu'une seconde douleur n'apparaisse.

1.2. Au niveau de la moelle épinière

Protégée par la colonne vertébrale, les méninges rachidiennes, le liquide céphalorachidien et le ligaments intervertébraux, la moelle épinière est subdivisée en cinq parties, où prennent naissance les 31 paires de nerfs rachidiens. On appelle « segment » chacune des régions de la moelle d'où émerge une paire de nerfs rachidiens. Chaque nerf rachidien possède deux racines dans la moelle : la racine dorsale, aussi appelée « sensitive », et la racine ventrale, aussi appelée « motrice ».

Afin d'étudier le rôle des différentes parties de la substance grise, on la subdivise en 10 lames qui se différencient les unes des autres par l'apparence, la taille, l'orientation et la densité des neurones (MARCHAND S., 2009).

Il est important de noter que les cornes postérieures renferment un réseau de convergences synaptiques impliquant des fibres collatérales et des interneurons. Leur réseau neuronal complexe renferme une multitude de neurotransmetteurs et une importante mosaïque de récepteurs qui vont moduler les afférences nociceptives avant qu'elles ne soient transmises vers les centres supérieurs (MARCHAND S., 2006).

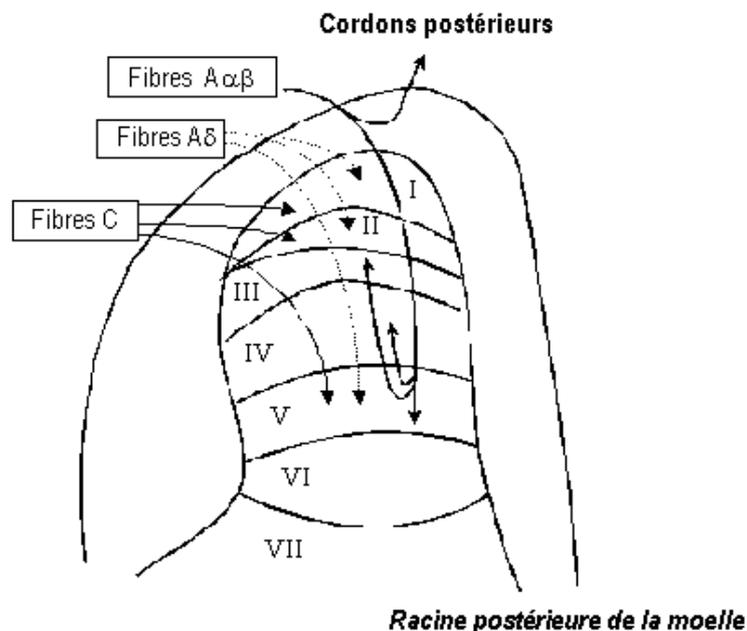
Citons de nombreux peptides (substance P, somatostatine, neuropeptide Y, galamine ...), des acides aminés excitateurs (aspartate, glutamate) ou inhibiteurs (GABA, glycine), l'oxyde nitrique, des métabolites de l'acide arachidonique, des opioïdes endogènes, l'adénosine, les mono-amines (sérotonine, noradrénaline). Cette énumération indique la possibilité théorique de nombreuses approches pharmacologiques pour contrôler, au niveau médullaire, la transmission de l'information nociceptive vers le cerveau (MARCHAND S., 2009).

Les fibres myélinisées de grand diamètre A β se divisent en deux contingents :

- le premier emprunte les cordons postérieurs pour atteindre les noyaux Gracilis et Cuneatus où ils activent les neurones du système lemniscal responsables des sensibilités tactiles et proprioceptives.
- le second bifurque pour entrer sur plusieurs segments dans la substance grise médullaire et se terminer dans les couches III-V et dans une bien moindre mesure II et VI.

Les fibres myélinisées de petit diamètre A δ ne se projettent que localement vers les couches I, V et, dans une moindre mesure, II de la corne postérieure.

Les fibres non myélinisées C, après avoir acheminé sur quelques segments dans le tractus de Lissauer, se projettent essentiellement vers les couches I et II lorsqu'elles sont d'origine cutanée mais aussi V-VII et X lorsqu'elles sont d'origine viscérale (BESSION J.M. et al, 2006).



SOURCE : J.F. Payen, d'après Guirimand et Le Bars 1996

Figure n°4 : Projections spinales des fibres afférentes nociceptives

De nombreux neurones afférents primaires, myélinisés ou non, établissent des liaisons synaptiques avec quelques neurones de la corne postérieure. Il existe trois principales catégories de cellules nerveuses : les neurones de projections nociceptifs, les interneurones excitateurs et les interneurones inhibiteurs (FAVRAUD S., 2010).

2. De la moelle épinière à l'encéphale

Les neurones de projection nociceptifs relaient le message vers les centres supérieurs et se classent en deux groupes : les neurones de projection nociceptifs spécifiques et les neurones de projection nociceptifs non spécifiques.

Les neurones nociceptifs spécifiques, comme leur nom l'indique sont des neurones qui ne reçoivent leur information que des nocicepteurs afférents primaires. Ils ne répondent donc qu'à des stimulations d'origine mécanique ou thermique dont l'intensité est potentiellement douloureuse.

Les neurones nociceptifs non spécifiques recueillent leur information autant auprès des nocicepteurs afférents primaires qu'auprès des mécanorécepteurs. Ainsi ces neurones des cornes postérieures de la moelle répondent de façon graduée à des stimulations dont l'intensité varie de la non-nociception à la nociception.(MARCHAND S., 2009). Ces neurones sont en plus activés par des stimulations viscérales, musculaires et articulaires intenses. L'existence d'une convergence viscéro-somatique va dans le sens de la théorie de la « projection convergente » avancée pour expliquer le mécanisme des douleurs projetées (BESSION J.M. et al., 2006).

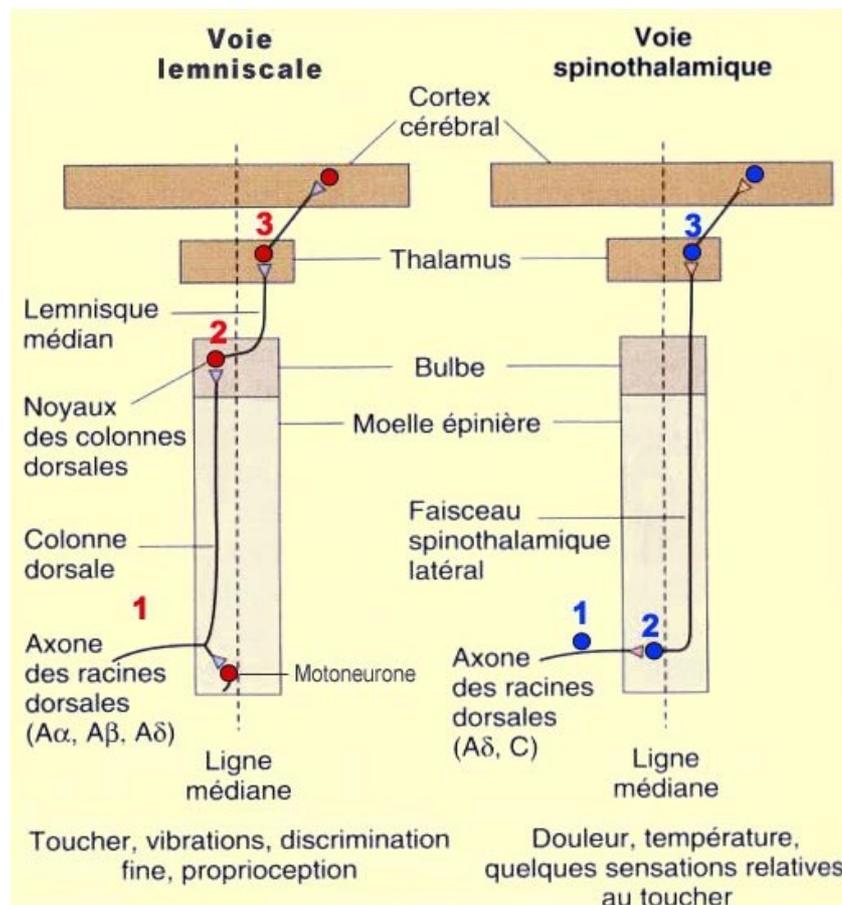
La transmission de l'influx nerveux ne se résume pas uniquement au passage de l'information nociceptive entre le premier neurone afférent et le second neurone de projection dans la moelle. Des interneurones excitateurs et inhibiteurs participent activement à la modulation des réponses nociceptives :

- Les interneurons excitateurs relaient l'information à des neurones de projection, à d'autres interneurons ou à des neurones moteurs susceptibles de provoquer une réponse réflexe spinale. Ils contiennent des neurotransmetteurs excitateurs comme la substance P ou la cholécystokinine (CCK) qui peuvent être recrutés directement par les afférences nociceptives ou par des mécanismes descendants excitateurs en provenance des centres supérieurs. Ces substances jouent probablement un rôle dans la persistance et la diffusion de l'information nociceptive.
- Les interneurons inhibiteurs participent entre autres au contrôle du message nociceptif et contiennent des neurotransmetteurs responsables de l'hyperpolarisation de la membrane, comme l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) ou les enképhalines (CNEUD, CNMD, SFAP, 2001).

La liaison des neurotransmetteurs excitateurs entraînent une entrée de calcium au niveau des neurones, provoquant des modifications à long terme de l'excitabilité de ces derniers, notamment *via* l'activation de la protéine kinase C (PKC) Ca^{2+} dépendante. Celle-ci va modifier les propriétés des protéines membranaires et la conformation de la NO-synthétase, enzyme à l'origine de la synthèse d'un vecteur nociceptif : l'oxyde nitrique (FAVRAUD S., 2010).

A la suite d'observation anatomo-cliniques effectuées depuis longtemps chez l'homme, on sait que la majeure partie des messages nociceptifs croise la ligne médiane au niveau de la commissure grise antérieure après avoir été relayés par les neurones de la corne postérieure pour emprunter ensuite les voies ascendantes antéro-latérales. Schématiquement, les neurones nociceptifs se projettent principalement vers la formation réticulée, le mésencéphale et le thalamus, mais aussi vers le noyau du faisceau solitaire et le bulbe ventrolatéral (MARCHAND J.M., 2009).

Nous pouvons diviser en deux voies principales les chemins que peuvent prendre les informations nociceptives : la voie spinothalamique latérale et la voie réticulée (ou spinothalamique médiane).



SOURCE : D'après Neurosciences, M.F.Bear, B.W. Connors, M.A.Paradiso, 2001.

Figure n°5 : Voies ascendantes nociceptives

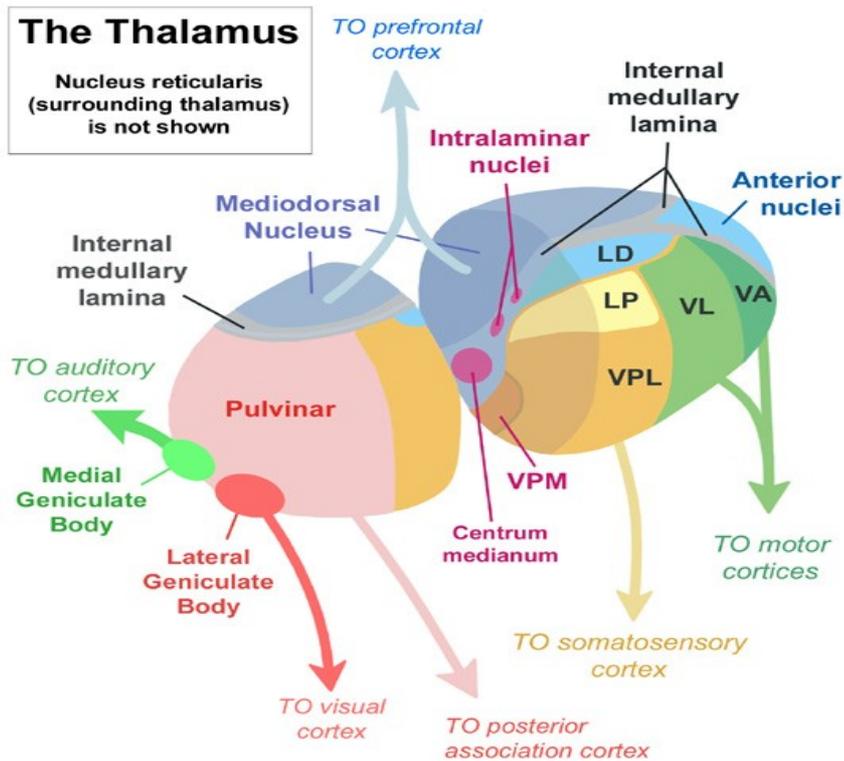
La voie lemniscale : La voie des cordons postérieurs est principalement responsable de l'acheminement des informations non nociceptives en provenance des fibres Aβ, Aα et Aδ.

La voie spinothalamique :

Le faisceau spinothalamique latéral se projette directement vers les noyaux thalamiques latéraux du complexe ventrobasal. Les cellules de projection du faisceau spinothalamique, qui proviennent principalement des lames I et IV-VI, projettent vers les noyaux du complexe ventrobasal controlatéral.

Le faisceau spinoréticulaire est en position plus médiane. La majorité de ses afférences proviennent des lames profondes VII et VIII et se projettent vers les noyaux médians du thalamus et certaines structures du tronc cérébral dont la substance grise périacqueducule et les noyaux raphés (MARCHAND S., 2006).

Le thalamus est un centre d'intégration de l'information nociceptive qui joue un rôle déterminant dans la modulation de la douleur (MARCHAND S., 2009).



D'après medinfo.ufl.edu

Figure n°6 : Le thalamus

Malgré une topographie complexe, on peut distinguer des zones fonctionnelles distinctes. Les fibres ascendantes spinothalamiques latérales vont faire synapse au niveau des noyaux du complexe ventro-basal thalamique : noyau ventro-postero-latéral (VPL), ventro-postero-médian (VPM), et la partie postérieure du ventro-médial. Celui-ci jouit d'une organisation topographique précise, qui va participer à la capacité de localisation des stimulations nocives pour l'ensemble de l'organisme. Les fibres issues de cette zone vont se projeter directement dans le cortex somatosensoriel.

Les fibres de la voie spinoréticulaire, quant à elles, aboutissent dans des régions non spécifiques du thalamus. Les connexions de ces fibres s'établissent au niveau du complexe intralaminaire thalamique et plus spécifiquement dans le noyau centro-latéral. Les fibres de cette région émettent des signaux dans les structures limbiques et le cortex frontal (FAVRAUD S., 2010).

Le neurone tertiaire conduit ensuite les informations nociceptives vers différentes régions du cortex somatosensoriel et certaines structures limbiques (MARCHAND S., 2006). Ce n'est qu'une fois l'information nociceptive rendue au cortex que nous pouvons vraiment parler de douleur (MARCHAND S., 2009).

Les dernières décennies ont été primordiales pour identifier le rôle de différentes régions corticales dans la douleur. Comme pour les noyaux du thalamus, nous pouvons simplifier la présentation des structures cérébrales en les divisant en groupes qui reçoivent les afférences de la voie sensori-discriminative et celles qui les reçoivent de la voie motivo-affective (MARCHAND S., 2006).

On admet classiquement que la composante sensorielle discriminative de la douleur s'exprime grâce aux neurones des noyaux ventro-postéro-latéral (VPL) et ventro-postero-médian (VPM) pour l'ensemble du corps.(MARCHAND S.,2009). Ces neurones se projettent vers les cortex somatosensoriel primaire (SI) et secondaire (SII). Des lésions de S1 et S2 produisent une perte de la capacité à identifier la localisation et l'intensité de stimulations nociceptives (MARCHAND S., 2006).

Le cortex cingulé antérieur et l'insula sont deux régions du système limbique qui jouent un rôle dominant dans la composante motivo-affective de la douleur. (MARCHAND S., 2009). Cette région du système limbique reçoit ses afférences de la voie médiane. Les douleurs viscérales à forte composante motivo-affective, comme celles du côlon irritable, activent préférentiellement cette structure cérébrale, soulignant son rôle dans la composante affective de la douleur.

Vu la multiplicité des voies ascendantes, il n'est pas surprenant que les techniques de tomographie par émission de positons ou de résonance magnétique nucléaire fonctionnelle (IRM) aient révélé que les nombreuses régions du cerveau étaient activées par des stimulations nociceptives (notamment les cortex somatosensoriels I et II et les cortex insulaire et cingulaire). Si les résultats sont homogènes chez le sujet normal, des controverses sont apparues chez des patients présentant des douleurs chroniques.

Ici encore, nous n' en sommes qu'au début de l'exploration du cerveau humain. A ces niveaux, les données pharmacologiques sont balbutiantes, c'est la raison pour laquelle la mise au point de nouveaux analgésiques intéresse essentiellement la périphérie et la moelle épinière.

La multiplicité des faisceaux ascendants et des régions supraspinales mises en jeu par des stimulations nociceptives suggère indiscutablement que la nociception et la douleur ne peuvent pas être dépendantes d'un système unique et qu'il n'y a pas de centre spécifique de la douleur (BESSION J.M. et al.,2006).

3. Les mécanismes de modulation de la douleur

L'un des domaines où il y a eu les plus grandes percées dans notre compréhension de la douleur et de son traitement est celui du rôle des mécanismes endogènes de modulation de la douleur. Depuis la théorie du portillon (Melzack et Wall, 1965), selon laquelle l'information douloureuse ne circule pas de façon linéaire, mais est plutôt modulée dès son arrivée dans la moelle épinière, plusieurs études confirment que l'information nociceptive est modulée à tous les niveaux du système du système nerveux central. Cette modulation peut être excitatrice et augmenter la réponse nociceptive, ou inhibitrice, et produire une analgésie (CNEUD, CNMD, SFAP, 2001). Il est possible que le dérèglement de ces mécanismes endogènes de modulation de la douleur soit la source de certaines douleurs chroniques.

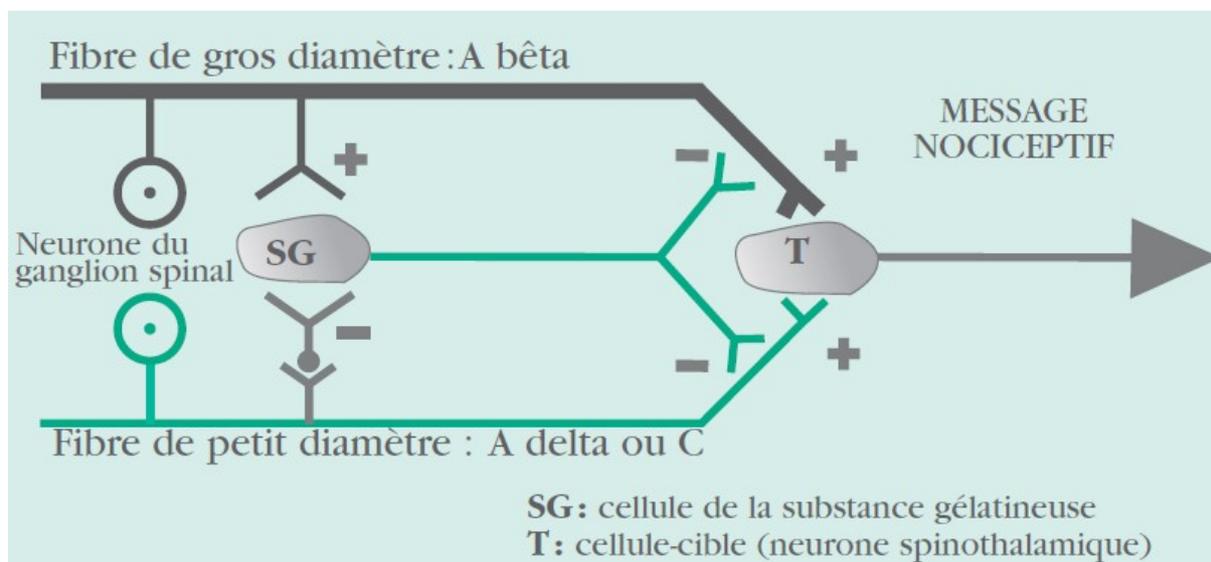
Afin de mieux comprendre le rôle de ces mécanismes endogènes dans le développement et le traitement de la douleur, nous allons les présenter en trois niveaux d'inhibition des afférences nociceptives du système nerveux central :

- les mécanismes spinaux qui produisent des effets localisés
- les contrôle inhibiteurs descendants
- les mécanismes des centres supérieurs. (MARCHAND S, 2006)

3.1. Au niveau spinal

Il a été clairement démontré que l'activation des fibres cutanées A β qui donne naissance à des sensations tactiles légères bloque au niveau médullaire les réponses des neurones spinaux à des stimulations nociceptives. (BESSION J.M. et al., 2006). Cette inhibition se fait par l'intermédiaire des inter-neurones de la substance gélatineuse et persiste tant que le message est faible. Il existe probablement plusieurs substances responsables de ces phénomènes d'inhibition mais on sait déjà que les interneurones sécrètent des endorphines qui diminuent la sécrétion de substances excitatrices (MANN C., 2006).

Au niveau de la corne postérieure, les contrôles neurochimiques sont complexes et mal connus. Au niveau de la corne dorsale, les fibres A δ et C activées libèrent dans l'espace synaptique des tachykinines (substance P, neurokinines A) et des acides aminés excitateurs (acide glutamique, aspartate). La substance P et le glutamate semblent jouer un rôle important mais non exclusif dans la transmission du message nociceptif jusqu'aux couches profondes, point de départ du faisceau spinothalamique. (QUENEAU P., 2004)



SOURCE : *Pratique du traitement de la douleur. Institut UPSA*

Figure n°7 : Théorie du portillon (corne dorsale de la moelle)

3.2. Les contrôles inhibiteurs descendants

Quelques années après la publication de la théorie du portillon, Reynolds met en lumière que la stimulation d'une région du tronc cérébral, la substance grise periacqueducale (SGPA), arrive à provoquer une analgésie. La SGPA et les noyaux du raphé ont été identifiées comme étant à l'origine des voies descendantes sérotoninergiques pour le premier et noradrénergique pour le second. Ces voies descendantes auraient pour fonction de recruter les interneurons enképhalinergiques dans la moelle et ainsi produire une réponse analgésique par une réduction de l'activité des afférences nociceptives (MARCHAND S., 2006)

C'est à la fin des années 1970 que le concept du contrôle inhibiteur diffus nociceptif (CIDN) est proposée (Le Bars). Ce modèle expose comment une stimulation localisée peut arriver à produire une hypoalgésie généralisée des afférences nociceptives. Selon cette théorie, la stimulation nociceptive active le pool de neurones nociceptifs correspondant au segment spinal qu'ils innervent tout en inhibant les autres neurones nociceptifs de la moelle desservant le reste du corps (MARCHAND S., 2009).

La découverte des endomorphines a suscité beaucoup d'intérêt, mais il est encore difficile à ce jour, d'expliquer les mécanismes par lesquels elles agissent au niveau de la nociception. Un certain nombre de faits sont démontrés :

- leur forte concentration à tous les niveaux : périphérique, médullaire, et supra médullaire;
- l'inhibition de la sécrétion de la substance P, neurotransmetteurs de la douleur;
- l'existence de trois familles d'endomorphines : les endorphines, les enképhalines et les dynorphines. (MANN C., 2006)

3.3. Au niveau des centres supérieurs du système nerveux

central

Comme nous l'avons vu précédemment, plusieurs régions du système nerveux supérieur interviennent dans la perception de la douleur, dont le cortex S1 ainsi que les structures limbiques. Ces régions sont également importantes quant à la modulation de la douleur. La dissociation par lobotomie entre le lobe frontal, responsable de la pensée rationnelle, et le système limbique, lié aux émotions, provoque chez certains patients une dissociation entre l'intensité et l'aspect désagréable de la douleur. Le patient juge que sa douleur est aussi intense qu'avant, mais qu'elle n'est plus désagréable (MARCHAND S., 2009).

Un autre exemple est celui de l'hypnose. Dans une étude, le sujet sous hypnose reçoit des suggestions proposant que la douleur produite par une stimulation thermique nociceptive soit plus ou moins désagréable tout en demeurant d'intensité variable. L'activité du cortex somatosensoriel primaire, associée à la composante sensorielle discriminative de la douleur, est demeurée inchangée entre les deux conditions tandis que l'activité du cortex cingulé antérieur, associée à la composante émotionnelle de la douleur, était significativement réduite pendant la condition de suggestion de douleur moins désagréable.

Une autre série d'étude mettant en lumière la relation étroite entre la composante cognitive et la pharmacologie de la douleur concerne l'étude de la réponse placebo. Il est connu depuis maintenant plusieurs années que le placebo produit son effet analgésique par des mécanismes endorphinergiques (MARCHAND S., 2006).

III. Les différents types de douleur

Il existe schématiquement plusieurs types de douleurs :

- les douleurs par excès de nociception, les plus fréquentes;
- les douleurs neuropathiques, périphériques (douleurs par désafférentation) ou centrales;
- les douleurs psychogènes, dont la réalité même est discutée (QUENEAU P., 2004).

1. Douleur par excès de nociception

Les douleurs nociceptives résultent d'une stimulation directe des nocicepteurs et supposent l'intégrité du système nerveux périphérique et central.

Schématiquement, il existe trois groupes fonctionnels de structures sensibles à la douleur dans l'organisme : le tissu cutané, les viscères, les tissus somatiques profonds (muscle et squelette).

Le plus souvent les douleurs produites par l'atteinte d'un viscère ne sont pas localisées au niveau de l'organe malade mais au niveau de tissus cutanés ou musculaire appartenant au même métamère.

On dit alors qu'il s'agit de douleurs projetées. La douleur viscérale vraie apparaît en premier quand un viscère est lésé, elle est progressivement accompagnée par des douleurs projetées, puis progressivement seule la douleur projetée subsiste, bien que la lésion viscérale soit toujours présente (BINOCHÉ T. et al., 2005).

Dans les viscères creux, les stimuli efficaces sont les torsions et les distensions, mais la stimulation de ces organes ne devient le plus souvent douloureuse qu'en cas d'inflammation locale. La tonalité des douleurs viscérales évoque nettement un dégât tissulaire (écrasement broiement, arrachement, plaie à vif...).

Dans les structures musculaires et articulaires, les douleurs par excès de nociception peuvent être liées à une pathologie inflammatoire, à des lésions tissulaires, osseuses ou ischémiques. Les muscles et les articulations ont une innervation complexe. La majorité des fibres qui apportent les messages provenant des fuseaux, des tendons et des articulations sont des fibres de grand diamètre. D'autres récepteurs existent dans les muscles, les tissus osseux et les articulations, qui sont connectés à des fibres plus fines myélinisées et non myélinisées dont les vitesses correspondent à celles des fibres A δ et des nerfs d'origine cutanée. Une partie de ces fibres transmettent des données sur les pressions intramusculaires et les stimuli chimiques, une autre partie apportent des messages nociceptifs.

Au niveau articulaire, ces afférences répondent principalement aux mouvements excessifs et à des pressions intenses, ce qui explique qu'aucune douleur n'apparaisse en l'absence d'anomalie locale. En revanche, ces afférences sont sensibilisée en cas d'inflammation locale, ce qui explique par exemple les douleurs au repos et à la pression modérée sur des articulations arthritiques.

Lorsqu'une douleur par excès de nociception persiste, des modifications du système de transmission (phénomènes centraux additionnels ou phénomènes de plasticité) peuvent apparaître secondairement et pérenniser la douleur tout en compliquant la symptomatologie (douleur auto-entretenu) (MANN C., 2006).

Les douleurs nociceptives sont généralement transitoires, elles jouent un rôle important dans les réflexes nociceptifs ou réflexes de retrait et sont donc nécessaire pour la survie. Néanmoins, à la suite d'une lésion, une maladie en période postopératoire, les douleurs aiguës peuvent devenir très importantes, voire insupportables, et nécessiter des traitements agressifs pour en réduire les conséquences directes sur la santé et la qualité de vie du patient. Les traitements suggérés seront les analgésiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et parfois stéroïdiens et les bloqueurs des canaux sodiques. Les opioïdes ont aussi leur place dans les douleurs nociceptives, entre autres à cause des récepteurs périphériques et de l'effet anti-inflammatoire des opioïdes à ce niveau, mais aussi pour réduire les possibilités d'une chronicisation.

Il est donc important de différencier les douleurs nociceptives d'origine somatique et viscérale qui peuvent parfois présenter des tableaux cliniques comparables. Cette distinction nous permet d'éviter l'utilisation des opioïdes dans certaines douleurs viscérales à cause des effets secondaires qui y sont associés. Il est important de retenir que certaines stimulations nociceptives persistent (ex : déformation articulaire) et exigent un traitement qui s'apparente à celui des douleurs chroniques neurogéniques (BEAULIEU P., 2006).

2. Douleurs neuropathiques

Beaucoup moins fréquentes que les douleurs nociceptives, les douleurs neuropathiques sont consécutives à des lésions du système nerveux, en l'absence de stimulation périphérique. Elles peuvent être liées à une atteinte du système périphérique (douleurs par désafférentation) ou central, plus rarement, par une atteinte pouvant s'étendre à la corne postérieure de la moelle au cortex.

Ces douleurs neuropathiques peuvent être le reflet d'une atteinte des influx ectopiques au niveau de la lésion du nerf, en plus des phénomènes de désafférentation. Tous ces mécanismes peuvent coexister chez un même malade simultanément, ou plus souvent encore survenir à différentes étapes de sa maladie douloureuse (MARCHAND S., 2009). Ce type de mécanisme générateur est trop souvent ignoré. Le diagnostic d'une origine neuropathique est pourtant aisé car il repose sur une séméiologie caractéristique.

Une lésion du système nerveux peut contribuer à une douleur chronique schématiquement de deux manières, soit quand elle touche les voies de transmission de la nociception et aboutit à son excitation, soit quand elle implique les voies ou centre inhibiteurs responsables alors d'une levée d'inhibition des voies de la nociception. Seules ces dernières sont appelées douleurs par désafférentation ou désinhibition. Cette distinction est cependant théorique puisque bien souvent la lésion atteint à la fois les systèmes de transmission et de contrôle. Contrairement aux mécanismes nociceptifs, les lésions neuropathiques qu'elles soient périphériques ou centrales n'ont pas besoin d'être évolutives pour continuer à engendrer des douleurs. Une fois une lésion du système nerveux constituée, elle peut déterminer une douleur prolongée (CNEUD, CNMD, SFAP, 2001).

L'origine neuropathique de la douleur est aisément identifiée dans un contexte connu d'atteinte neurologique; elle est souvent mal identifiée au cours du cancer ou dans les séquelles post chirurgicales. Au cours du cancer, la lésion neurologique peut succéder soit à l'envahissement tumorale, soit aux complications des traitements. Ces douleurs sont une cause fréquente de douleurs chroniques. Souvent, l'analyse

rétrospective des dossiers montre que trop rarement, elles ont reçu précocement le diagnostic et le traitement symptomatique adaptés (BESSION J.M. et al, 2006).

3. La douleur psychogène

Dans certains cas, peu fréquents, le tableau douloureux se développe en l'absence de tout mécanisme somatique nociceptif ou neuropathique, les mécanismes psychiques paraissent seuls en cause. On peut alors évoquer la notion de douleur psychogène.

Le diagnostic de douleur psychogène n'est pas un diagnostic par défaut et doit reposer sur une séméiologie positive appartenant à différents registres. Ceux de l'anxiété et de la dépression sont bien connus. Ils ne sont absolument pas spécifiques. En effet tout douloureux chronique peut être anxieux ou déprimé quel que soit le mécanisme générateur. Toutefois dans certains cas, les douleurs peuvent constituer le signe d'appel d'une dépression ou d'un état anxieux comme par exemple les céphalées de tensions symptomatiques d'un état dépressif ou comme les dorsalgies d'origine dépressive. Une recherche précise des signes habituels de ces troubles de l'humeur permettra le diagnostic (MANN C., 2006).

Leur réalité même est discutée et nombreux sont ceux qui pensent qu'elles pourraient résulter surtout d'une sommation entre une petite lésion faisant office d'épine irritative et des phénomènes d'amplification de la douleur. La véritable définition d'une douleur psychogène pourrait être un *abaissement du seuil nociceptif lié à des désordres thymiques*. S'il on veut en attester, il faudrait démontrer chez des patients souffrant de fibromyalgies, de céphalées de tension, de dysménorrhées ... certaines modalités : par exemple la température (thermotest) ou encore des dosages neurochimiques de substances algésiogènes.

En réalité, un certain nombre de résultats vont dans ce sens, telles que les élévations du taux de substance P dans le LCR et les modifications du métabolisme sérotoninergique observées dans certaines fibromyalgies. D'autres travaux récents d'imagerie de la douleur (IRM fonctionnelle, PET scan ...) montrent le comportement anormal de ces patients en réponse à une stimulation algique aiguë.

Une autre approche, qui rejoint certaines préoccupations psychodynamiques, s'efforce de relier certaines douleurs rebelles (lombalgies chroniques ...) à un passé traumatique ancien, remontant notamment à la période périnatale ou à la prime enfance. Cela a été démontré aussi chez l'animal, où des expériences de stress périnataux voire anténataux peuvent modifier le comportement douloureux à l'âge adulte (QUENEAU P., 2004).

Affirmons pour conclure, provisoirement, que le danger pour le malade réside dans l'attitude méfiante et sceptique du médecin. Le « je ne vois rien » du médecin, ou pire le péremptoire et imprudent « vous n'avez rien », plutôt que d'être vécu comme une nouvelle rassurante par le patient, a généralement tendance à l'inquiéter.

Sans compter que toute douleur retentit sur le psychisme. La dimension psychologique peut interagir avec le corps en allant jusqu'à créer des lésions authentiques (ulcère de stress). L'on voit combien sont complexes les rapports entre le psychisme et l'organique. Ayons donc toujours à l'esprit que « si c'est nerveux, ce n'est pas rien » même si nous ne sommes pas en mesure d'en identifier aujourd'hui toutes les signatures biologiques (QUENEAU P., 2006).

4. Douleurs aiguë et chronique

4.1. La douleur aiguë

La douleur aiguë, d'installation récente, est considérée comme un signal d'alarme qui protège l'organisme : elle déclenche des réactions dont la finalité est d'en diminuer la cause et d'en limiter les conséquences. Elle entraîne une démarche diagnostique indispensable, permettant d'en préciser l'origine somatique ou non. La douleur aiguë doit être considérée comme un symptôme : elle est utile et protectrice. Son mécanisme générateur est habituellement simple, mono-factoriel.

S'il existe une composante affective intervenant dans l'expression douloureuse, il s'agit habituellement d'un simple état d'anxiété. En d'autres termes, il s'agit d'une

situation médicale classique, imposant de la part des praticiens une attitude thérapeutique adaptée à l'intensité du symptôme et à l'étiologie en se fixant comme objectif sa disparition complète (BRASSEUR L. et al, 1997).

4.2. La douleur chronique

Il est classique de parler de douleur chronique lorsque celle-ci persiste au delà de la période habituelle de cicatrisation de la lésion causale ou lorsque la douleur est présente quotidiennement pendant plus de 3 à 6 mois (IASP). Au delà de cette stricte définition temporelle, la douleur chronique s'oppose à la douleur aiguë, utile à la conservation de l'organisme, par son caractère de « douleur-maladie », avec tous les cercles vicieux de l'auto-entretien épuisant et déprimant pour le patient (BESSION J.M. et al, 2006).

Les douleurs chroniques les plus fréquentes sont les lombalgies (environ 30% des consultants des centres antidouleurs), les douleurs neuropathiques (environ 25%), les céphalées chroniques quotidiennes (avec ou sans abus médicamenteux), les cervicalgies, les tableaux de fibromyalgies, les douleurs abdominogénitales (par exemple « colon irritable », « adhérence intestinales », cystite ou douleur périnéales) et les douleurs liées au cancer ou à son traitement (VIBES J., 2001).

En fait, toute douleur rebelle à un traitement symptomatique et étiologique bien adapté, doit faire évoquer la notion de « Syndrome Douloureux Chronique ». Dans ce contexte, la douleur a perdu toute valeur protectrice. Le recours à la notion de « syndrome » permet d'emblée la nécessité d'une évaluation multifactorielle, prenant en considération les différentes manifestations physiques, psychologiques, comportementales et sociales intervenant dans l'expression douloureuse (BESSION J.M. et al, 2006).

La composante physique : la plainte douloureuse est beaucoup moins précise que celle du douloureux aiguë. Elle est polymorphe, riche, et envahit parfois complètement le langage. Sa description clinique est très typique d'une pathologie dans certains cas ou au contraire plus diffuse avec des circonstances de survenue ou des localisations. La douleur s'accompagne d'un handicap fonctionnel souvent beaucoup plus important que le laissent prévoir des lésions.

La composante psychologique : les tableaux anxio-dépressifs sont les plus fréquents (20 à 80% des cas selon la pathologie initiale) mais non systématiques comme cela a souvent été dit. Les patients présentent une fatigabilité anormale, une perte d'intérêt pour ce qui l'entoure, des troubles de l'attention, du sommeil. Le syndrome dépressif peut prendre la forme d'une dépression masquée (Collège des enseignants de neurologie, 2002).

La composante comportementale : l'impact de la douleur sur le comportement fournit de nombreux indices pour apprécier l'intensité de la douleur. Dans certains cas, qui sont les plus complexes, la plainte douloureuse est devenue un mode de communication privilégié avec l'entourage, conférant à la douleur une dimension relationnelle qu'il faudra également prendre en compte. On devra répertorier les diverses manifestations motrices ou verbales témoignant de la douleur lors de l'entretien, lors de l'examen clinique, dans les situations statiques et dynamiques : mimiques, soupirs, attitudes antalgiques, limitations des mouvements, attitudes guidées. Ces manifestations pourront constituer l'un des critères d'évaluation (BESSON J.M. et al, 2006).

5. Différencier les types de douleur et mesurer l'intensité

L'évaluation clinique de la douleur n'est pas limitée à celle de son intensité mais implique l'analyse de son étiologie, de son ou de ses mécanismes physiopathologiques supposés, de sa place dans l'histoire et la culture du patient mais aussi de l'impact de cette douleur sur la qualité de vie, le comportement socio-professionnel et familial, la vie relationnelle.

Un certain nombre d'outils complémentaires facilitent cette approche globale. Ils sont d'autant plus indispensables à utiliser que l'expérience douloureuse est durable (MARCHAND S., 2009). Pour être valide, une méthode d'évaluation doit être :

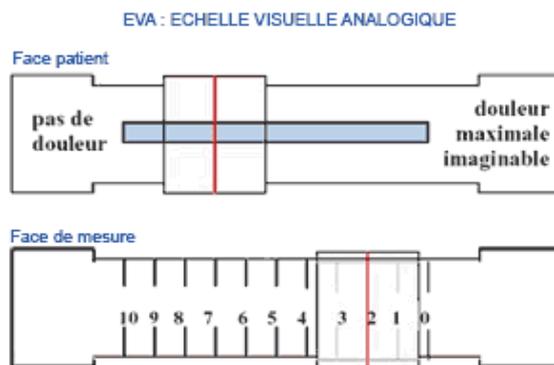
- facilement et rapidement comprise,
- applicable à une large population de patients,
- reproductible dans sa représentation au patient,
- facile d'utilisation et de présentation

5.1. Les méthodes d'auto-évaluation

En post-opératoire immédiat, on utilise essentiellement les méthodes d'évaluation de l'intensité de la douleur. Il est indispensable d'expliquer la méthode choisie avant l'intervention, c'est à dire lors de la consultation pré-anesthésique. Le personnel médical et para-médical doit être formé.

5.1.1. L'échelle visuelle analogique

C'est la plus utilisée et la mieux connue. On peut l'assimiler à une sorte de « thermomètre » de la douleur. Elle se présente sous la forme d'une ligne de 10 cm avec deux extrêmes opposés : absence de douleur et douleur maximale imaginable.

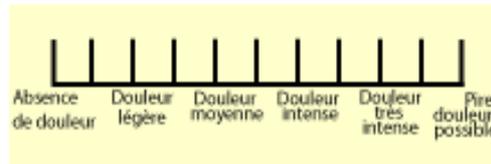


Elle doit être présentée à l'horizontale, curseur sur « pas de douleur ». Il faut demander au patient d'étalonner par rapport à une douleur antérieure et habituelle (exemple: « Quand vous avez des maux de tête, où vous situez vous ?, et maintenant la douleur est comment, plus ou moins forte ? »). Il faut noter le résultat en mm sur la feuille de suivi post opératoire réservée à cet effet, sans le communiquer au malade.

C'est l'échelle la plus utilisée en post-opératoire, car les résultats sont plus objectifs, les réponses possibles sont nombreuses et le patient ne peut pas mémoriser la position précédente. La position initiale du curseur est importante. Cette méthode nécessite une bonne coordination motrice du patient et elle est donc difficilement applicable en post-opératoire immédiat. Elle a d'autres limites d'utilisation : les patients à faible capacité d'abstraction, mal voyants et les personnes âgées.

5.1.2. Échelle verbale simple

La graduation numérique est remplacée par des qualificatifs allant de douleur absente à extrêmement intense en passant par faible, modéré, intense. Ses inconvénients sont un manque de sensibilité (nombre limité de réponses) et des réponses suggestives du patient pouvant orienter les réponses de l'évaluateur.



5.1.3. Échelle numérique

Cette méthode permet d'évaluer l'intensité de la douleur par affectation d'un pourcentage. Sa présentation peut être verbale ou écrite. Elle est facile à comprendre et bien adaptée à la personne âgée.

5.2. Méthode d'hétéro-évaluation

5.2.1. Évaluation physiologique

Elle est fondée sur les paramètres respiratoires et hémodynamiques. Cependant, ces variations ne sont pas spécifiques à la douleur elle-même.

5.2.2. Évaluation comportementale

Il existe plusieurs échelles permettant aux soignants d'évaluer l'intensité de la douleur par l'observation du comportement émotionnel de stress. Elle présente de nombreuses limites : le plus souvent, il y a sous estimation de la douleur par l'évaluateur, elle ne qualifie pas directement la douleur, et il est difficile de la séparer du contexte dans lequel a été réalisée la mesure ce qui rend la méthode peu reproductible. Elle est utilisée en cas de troubles du langage ou en l'absence de langage (nourrisson, grand vieillard, dément...) (SOULIER D., 2004).

IV. Traitement médicaments pour la prise en charge de la douleur.

Les antalgiques sont classés en trois paliers par l'Organisation Mondiale de la santé. Cette classification sert de référence dans le monde entier. Cette échelle permet une hiérarchie des analgésiques en fonction de leur niveau de puissance et de leurs rapports avantages/inconvénients. Même si cette échelle a été élaborée dans le cadre de la prise en charge des douleurs d'origine cancéreuse, elle permet à tout praticien de se référer à une classification opérationnelle dès lors qu'il doit traiter une douleur sur le plan symptomatique (ADAAM, 1997).

1. Les principaux antalgiques de niveau I

Également appelés antalgiques périphériques, ils sont indiqués dans les douleurs légères à modérées. Leur action se fait principalement au niveau des nocicepteurs périphériques. Souvent banalisés dans l'esprit des malades, ils font l'objet d'une automédication parfois sauvage qui expose à des effets indésirables, prostaglandines dépendants ou non (ADAAM, 1997).

1.1. L'aspirine

L'aspirine est l'un des plus anciens antalgiques non morphiniques connus. Son mécanisme est double : action anti-inflammatoire par inhibition irréversible de la cyclo-oxygénase (radical acétyl) et action antalgique central (salicylate) (BESSON J.M., 2006).

De nombreuses spécialités contiennent de l'aspirine. A visée antalgique, elle est utilisée à la dose de 2 à 3 grammes par 24 heures, doses au delà de laquelle l'action anti-inflammatoire s'exprime. A des doses faibles (75 à 300 mg/ jour), l'aspirine a un effet antiagrégant plaquettaire utilisé dans les pathologies cardio-vasculaire.

L'aspirine, comme les AINS, est indiquée dans les douleurs d'intensité modérée, de préférence avec composante inflammatoire. Elle est contre-indiquée en cas d'hémorragies digestives, de métrorragies ou ménorragies. Chez l'enfant, on préfère

souvent le paracétamol en raison d'une possible implication de l'aspirine dans le syndrome de Reye (ADAAM, 1997).

1.2. Les autres anti-inflammatoires employés comme analgésiques

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens « anciens » sont spécifiques de la Cox1 mais de nouveaux produits spécifiques de la Cox2 sont maintenant utilisés (Celebrex : célécoxib, Dynastat : parécoxib)

Ils ont un effet antalgique propre à faible dose et anti-inflammatoire à dose supérieure. Leurs effets secondaires sont dose dépendant et variables en fréquence et en type selon leur classe.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont indiqués dans les affections où il existe une inflammation de l'appareil locomoteur, dans les dysménorrhées, dans les affections stomatologiques, ORL, dans les pathologies post-traumatiques, les douleurs osseuses métastatiques.

Les principales contre-indications sont l'allergie, l'ulcère gastro-duodéal en évolution, de hernie hiatale, d'oesophagite (MARCHAND S., 2009).

1.3. Le paracétamol

Le paracétamol appartient à la famille des para-aminophénols. C'est un antalgique antipyrétique dénué de propriétés anti-inflammatoires. Il est communément admis que l'action antalgique du paracétamol est liée à une diminution de la synthèse des prostaglandines par inhibition de la cyclo-oxygénase. Cette inhibition serait à la fois centrale et périphérique.

Le paracétamol, d'activité analgésique équivalente aux salicylés est généralement prescrit à la dose de 3g ou de plus en plus 4g par 24 heures. Il est

utilisable par voie intraveineuse (Perfalgan®), dans les douleurs post-opératoires à la posologie de 1 g toutes les 6 heures.(MARCHAND S., 2009). Ses effets indésirables sont rares, le légitimant d'antalgique de première intention chez l'enfant et la femme enceinte (BINOCHÉ T., 2005).

2. Les principaux antalgiques de niveau II

Le passage à ce niveau est légitimé en cas de douleurs modérées à intenses. Ce niveau est représenté par la codéine, le dextropropoxyphène, le tramadol.

2.1. La codéine

Alcaloïde de l'opium, elle est également utilisée comme antitussif et anti diarrhéique. Son effet antalgique est 5 à 10 fois plus faible que celui de morphine et sa durée d'action est d'environ 5 heures (Collège des Enseignants de neurologie, 2002). Son effet antalgique propre est dû à la libération de morphine par dé-acétylation au niveau hépatique.

Les effets indésirables les plus fréquents sont la constipation, les nausées et la somnolence. La codéine n'est utilisable comme antalgique que chez 93% de la population; chez 7% elle n'a que des effets secondaires. Chez les 93% de malades sensibles, il existe une dose limite au-delà de laquelle seuls les effets secondaires, continuent à augmenter, sans amélioration de l'analgésie.

L'association de la codéine au paracétamol est tout à fait pertinent sur le plan pharmacologique. Mais la dose de paracétamol optimale chez l'adulte est presque toujours la même (3 à 4g/24h) et déterminée par des impératifs de sécurité. La dose optimale de codéine, en revanche, peut varier beaucoup d'un malade à l'autre en fonction de son équipement enzymatique. L'association de ces deux molécules dans un même comprimé, si elle est pratique, n'est donc pas forcément l'idée la plus logique sur le plan de l'adaptation des posologies.

2.2. Le dextropropoxyphène

Forme isomère dextrogyre du propoxyphène, le dextropropoxyphène est un analgésique opiacé dérivant de la méthadone ayant un effet analgésique inférieur à celui de la codéine (BINOCHÉ T., 2005).

Son principal inconvénient est son action puissante sur le cytochrome P450 qui lui fait modifier de façon brutale, en cas d'association, le taux plasmatique de nombreux médicaments (ALLIAZ et al, 2003).

Les présentations du dextropropoxyphène sont variées. Il peut être employé seul ou associé au paracétamol (1 à 2 gélules trois fois par jour sans dépasser 6 gélules par jour). Il peut également être associé au paracétamol et à la caféine, substance potentialisant l'effet analgésique (BESSON J.M. et al, 2006).

Les effets indésirables sont le plus souvent digestifs. Certaines manifestations imposent l'arrêt immédiat du traitement : réactions cutanées allergiques, hypoglycémie, hépatite cholestatique, confusions.

L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) a recommandé depuis le 25 juin 2009, aux professionnels de santé de ne plus prescrire de médicaments contenant du dextropropoxyphène tels que le Di-Antalvic®, prévoyant un retrait définitif d'ici un an. L'AFSSAPS suit ainsi l'avis défavorable émis par l'EMA (Agence européenne d'évaluation des médicaments) au maintien sur le marché des médicaments contenant du dextropropoxyphène. Elle envisage que le retrait définitif des spécialités pharmaceutiques contenant du dextropropoxyphène intervienne *"dans un délai de l'ordre d'un an, afin notamment de permettre aux professionnels de santé d'envisager la meilleure alternative antalgique pour leurs patients"*.

Ce retrait progressif du marché est justifié par les morts accidentelles qui lui sont imputées dans plusieurs pays par une utilisation anormale, notamment lors des tentatives de suicide en Grande Bretagne (AFSSAPS, 2009).

2.3. Le tramadol

Le tramadol (Topalgic®, Contramal®) est une molécule qui possède quelques similitudes avec la codéine. Il s'agit d'un racémique dont la forme dextrogyre possède une affinité pour les récepteurs opioïdiques et est apte à inhiber le recaptage de la sérotonine ; la forme lévogyre inhibe le recaptage de la noradrénaline.

L'intensité des effets secondaires est remarquablement variable d'un malade à l'autre. Les effets secondaires reproduisent avec une moindre fréquence et une moindre intensité les effets opioïdiques classique de la morphine.

3. Les principaux antalgiques de niveaux III

3.1. La morphine

La morphine (de Morphée, dieu du sommeil) est le principal alcaloïde du pavot (*Papaver somniferum*) dont on recueille le latex qui, une fois séché, donne l'opium. Les vertus calmantes et antalgiques du pavot et de l'opium sont connues depuis fort longtemps dans de nombreuses civilisations. L'opium et surtout la morphine ont fait l'objet d'un commerce de plaisir, avant de devenir des médicaments majeurs de la douleur, expérimentés durant les guerres de la fin du XIX^e siècle. La morphine est l'antalgique puissant de référence aujourd'hui, même si d'autres molécules dérivées de la morphine ont été développées depuis (EUREKASANTE VIDAL, 2010).

La morphine constitue le produit de référence des opioïdes forts. La connaissance de sa pharmacologie est donc essentielle pour sa bonne utilisation ou celle de ses analogues.

La morphine est un antalgique à effet central. Ses propriétés antalgiques sont dues à son action d'activation (dite agoniste) des récepteurs opioïdes, en particulier μ , présents au niveau de la moelle épinière et de différents centres nerveux supra-médullaires. Ces sites, qui expliquent que la morphine puisse être administrée par voie

épidurale ou périurale (à l'extérieur de la dure-mère), intrathécale (dans le liquide céphalo-rachidien) ou intracérébroventriculaire (dans les 1er et 2e ventricules cérébraux) sont la cible de son effet inhibiteur de la transmission de l'influx douloureux.

C'est avant tout cette action pharmacologique qui explique l'activité antalgique de la morphine, même s'il est évoqué quelquefois une influence plus ou moins validée sur le vécu douloureux. Outre ses propriétés antalgiques, son action agoniste des récepteurs μ explique d'autres propriétés pharmacologiques à l'origine d'effets annexes, en général indésirables.

Ainsi, la morphine modifie la dynamique du transit gastro-intestinal provoquant une constipation. Elle agit sur le centre du vomissement d'où nausées et vomissements. Cette action sur les récepteurs μ explique également l'effet dépressur de la fonction respiratoire, voire l'effet sédatif de la morphine (BESSON J.M., 2006).

Effets indésirables les plus fréquents :

- Constipation : presque systématique, elle impose un traitement préventif par des produits stimulants le péristaltisme intestinal. Instauré d'emblée, ce traitement est en général efficace ;
- Nausées et vomissements apparaissent chez plus de la moitié des patients. Ils peuvent être, à de rares exceptions près, contrôlés par les produits antiémétiques;
- Sédation fréquente qui apparaît surtout en début de traitement et lors d'augmentation de posologie. Elle est résolutive en quelques jours ;
- Hallucinations et confusions sont rares ; elles apparaissent essentiellement chez les sujets âgés et nécessitent une réduction des doses (si possible).
- Prurit.

Ces effets indésirables sont relativement fréquents mais, en général, contrôlables. Leur persistance avec une intensité élevée justifie le recours, soit à un autre opiacé (rotation), soit à des administrations centrales dans le contexte des douleurs cancéreuses.

3.2. Les dérivés de la morphine

Il s'agit de molécules apparentées à la morphine, dont le mécanisme d'action est proche : elles agissent plus ou moins sur les mêmes récepteurs. La **buprénorphine (TEMGESIC®)** est trente fois plus puissante que la morphine. Elle est surtout administrée par voie sublinguale, en deux ou trois prises et évite les nausées et vomissements qui peuvent survenir avec la morphine. La **nalbuphine** est deux fois plus puissante que la morphine. Elle est administrée en injections dans les douleurs aiguës et agit pendant deux à quatre heures. La **péthidine** est un dérivé de la morphine qui a un effet antispasmodique. Elle est utilisée en injection dans les douleurs viscérales et lors des accouchements.

Le **fentanyl (DUROGESIC®)** est cent fois plus puissant que la morphine. On l'administre par des dispositifs transcutanés (patch) qui diffusent la substance pendant 72 heures, ou bien par diffusion à travers la paroi interne de la bouche. L'**hydromorphone (SOPHIDONE®)** et l'**oxycodone (OXYCONTIN®)** ont une durée d'action de douze heures et sont indiquées pour soulager les douleurs intenses lorsque la morphine ne suffit pas ou est mal tolérée.

En France, sur le plan légal, le fentanyl, l'hydromorphone et l'oxycodone sont uniquement réservés au traitement des douleurs d'origine cancéreuse (EUREKASANTE VIDAL, 2010).

4. Traitement des douleurs neurogènes

Les douleurs neurogènes sont le résultat de mécanismes multiples, diversement intriqués et rarement démontrables. Les mécanismes physiopathologiques supposés ne peuvent qu'orienter le départ d'une mise au point thérapeutique qui reste empirique.

Le problème principal est l'arbitrage entre effet antalgique et effets secondaires (BINOCHÉ T., 2005).

4.1. Les antiépileptiques

L'intérêt premier des anticonvulsivants réside dans l'efficacité importante de la carbamazépine (Tégréto^l®), dans le traitement de la névralgie du trijumeau. Leur apport dans les douleurs des neuropathies périphériques est moins bien étayé. Cependant la carbamazépine possède également l'indication plus large : douleurs neuropathiques de l'adulte et la gabapentine (Neurontin®) possède l'indication : douleur post-zostérienne de l'adulte. Quelques études récentes font état d'une efficacité de la gabapentine dans les douleurs neuropathiques diabétiques. Elles pourraient entre autre réduire les douleurs présentant un caractère paroxystique. D'autres thérapeutiques ont pu être étudiées dans le traitement de syndromes douloureux chroniques, en particulier d'origine neuropathique.

De façon générale, le nombre de travaux consacrés à ces produits reste encore limité, de même que leur intérêt thérapeutique. Il s'agit, par exemple, des antiarythmiques (lidocaïne, mexilitine), de la clonidine (Catapressan®), de la capsaïcine... Lorsqu'une participation sympathique au maintien de la douleur est avérée (par exemple algoneurodystrophie, cruralgie), le recours aux alphanbloquants ou à la guanéthidine (inhibiteur de la libération de noradréline) peut être intéressant (BESSION J.M., 2006).

4.2. Les antidépresseurs

En matière d'utilisation des antidépresseurs chez les malades douloureux, il convient de distinguer le traitement de la douleur et le traitement de la dépression associée.

Bien que la coexistence fréquente de la douleur chronique et d'un syndrome dépressif rende difficile l'analyse de l'efficacité antalgique des antidépresseurs, il paraît de plus en plus clair qu'il existe une action proprement antalgique de certains de ces produits, distincte de l'action anti-dépressive : en ce qui concerne notamment les tricycliques, les doses efficaces et le délai d'action sont clairement différents entre l'effet antalgique et l'effet antidépresseur.

L'action antalgique des antidépresseurs tricycliques est particulièrement nette pour les douleurs neurogènes, surtout lorsqu'il existe une désafférentation et/ou une démyélinisation. Certains ont obtenu l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour leurs indications antalgiques (Laroxyl® amitriptyline) (BINOCHÉ T., 2005).

Certaines études contrôlées démontrent également leur efficacité dans les douleurs des rhumatismes inflammatoires.

Enfin, leur intérêt a été évoqué dans la fibromyalgie et la migraine. Trois méta-analyses concluent à une efficacité réelle de ces produits. L'amitriptyline (Laroxyl®) et la clomipramine (Anafranil®) sont particulièrement utilisées. Les résultats de l'analyse citée précédemment tendent à privilégier ces produits auxquels on peut rajouter l'imipramine (Tofranil®). L'efficacité des antidépresseurs inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine (Fluoxétine®, Seropram®, Floxyfral®) est, selon plusieurs études contrôlées, limitée.

Si ces produits (antidépresseurs imipraminiques ou tricycliques) sont intéressants dans ces contextes douloureux chroniques difficiles à traiter, leur efficacité est hélas limitée (30 à 50 %) et leurs effets indésirables (sécheresse buccale, constipation, dysurie, hypotension orthostatique, tremblements fins des extrémités...) sont gênants.

Ils sont contre-indiqués chez les patients atteints de certaines formes de glaucome, de tumeur prostatique et de certaines pathologies cardiaques (BESSION J.M. et al, 2006).

DEUXIEME PARTIE : LE CANNABIS ET LES
CANNABINOIDES

I. Le Cannabis

1. Histoire de la plante

La plante Cannabis, dont l'usage remonte à plus de 12000 ans, est également connue sous le nom de chanvre indien ou de marijuana (terme mexicain). Les anciens de Chine et de Grèce se servaient de la plante pour faire des cordes et des vêtements. En Amérique de Nord ce n'est qu'en 1608 que le français Louis Hébert, apothicaire français, a fait connaître le cannabis au colons blancs essentiellement comme une fibre servant à faire des vêtements, des cordages, des voiles et câbles de bateau. La pharmacopée chinoise (2800 av J.C.) constitue une des premières références à l'utilisation thérapeutique du cannabis. L'usage du cannabis médical a aussi été démontré sur un papyrus égyptien au XVI^{ème} siècle av. J-C. Par ailleurs, des évidences archéologiques provenant d'Israël suggèrent l'emploi thérapeutique du cannabis lors d'accouchements difficiles (BEAULIEU P., 2006).

En Inde on l'utilisait pour ses propriétés excitantes et des textes en sanscrit écrits entre 2000 et 1400 av. J.C. le mentionnent sous le nom de *bhang* considérée comme l'herbe sacrée. Plus tard, dans ce pays, dans le système de médecine ayurvédique, le cannabis fut utilisé pour le traitement des maux de tête d'origine névralgique et de la migraine.

Dioscoride (I^{er} siècle ap J.C.), auteur du célèbre traité sur les plantes médicinales *De Materia Medica*, décrit les propriétés analgésiques du cannabis. Des prescriptions à base de chanvre furent élaborées par Galien (131-201 ap. J.C.), père de la pharmacie. Les médecins du Moyen âge se sont inspirés des recettes de Galien. Des textes arabes attestent des propriétés inébriantes des feuilles de chanvre dès le IX^{ème} siècle et Avicenne (980-1037 ap. J.C.), célèbre médecin et philosophe décrit que le chanvre agit sur le cerveau et combat les douleurs chroniques.

François Rabelais (1494-1553 ap. J.C.) cite le cannabis dans son livre *Horribles et épouvantables faits et prouesses du très renommé Pantagruel* en donnant une description botanique et l'usage médicinal de la plante. Il estime que le chanvre doit être nommé roi du Royaume végétal et lui attribue le nom de *Pantagruélion* (RICHARD D., 1995).

En 1839, la publication d'un traité par W.B. O'Shaughnessy, un médecin irlandais au service de l'armée britannique en Inde, a permis de faire connaître, plusieurs millénaires plus tard, les vertus du cannabis à la médecine occidentale. Ce traité favorise l'introduction en Angleterre et dans les autres pays d'Europe du cannabis en démontrant son efficacité et son innocuité. Le début du XXème siècle est marqué par le développement des médicaments de synthèse faisant ainsi décliner l'engouement pour le cannabis en Amérique et en Europe.

Dans les années 1920 apparaît, aux États Unis, la peur de l'usage du cannabis conduisant à son interdiction en 1937 et à son retrait de la pharmacopée en 1942.

Dans les années 60, la libération des esprits est marquée par la consommation accrue de cannabis qui deviendra par la suite une des drogues illégales les plus consommées.

En France, cette tendance s'est accrue depuis quelques années, la consommation concernant surtout les adolescents de 15 à 19ans (BEAULIEU P., 2006).

En 1970, la France vote sa propre loi (encore en vigueur aujourd'hui), qui punit de prison le fait d'en consommer ou d'en posséder. Un an plus tard, les États-Unis renforcent leur dispositif répressif en plaçant le chanvre dans la catégorie des « stupéfiants sans utilisation thérapeutique » (MICHKA et al, 2009).

Durant la dernière décennie, l'intérêt pour l'usage thérapeutique du cannabis a été reconsidérée , notamment par différents groupes œuvrant dans le domaine médical, conduisant ainsi à l'élaboration de différents rapports sur le sujet (BEAULIEU P., 2006).

2. Éléments de botanique

La première description botanique précise du cannabis est due au premier botaniste grec, Théophraste, au début du IV^{ème} siècle avant J.C.; il parlait alors de « dendromalache » (WILLIAM A., 2000).

Ce fut Linné en 1753 ap. J-C. qui donna son nom actuel à la plante, *Cannabis sativa*. Il l'a 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 a reconnu ultérieurement que l'espèce *indica* n'était en fait qu'une variété de l'espèce *sativa*, individualisée dans des régions chaudes et sèches. La plante est plus petite, trapue, et ne produit quasiment plus de fibres d'intérêt textile. En revanche, elle se protège de la dessiccation en produisant une résine abondante (RICHARD D. et al, 1995).

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. Sur la 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 représentent 5 à 9 segments elliptiques de taille inégale et à bord 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.



Figure 8 : Cannabis sativa. De Franz Eugen Köhler's *Medizina-Pflanzen*, W. Müller.
 Publié par Gera-Untermhaus, 1887.

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.

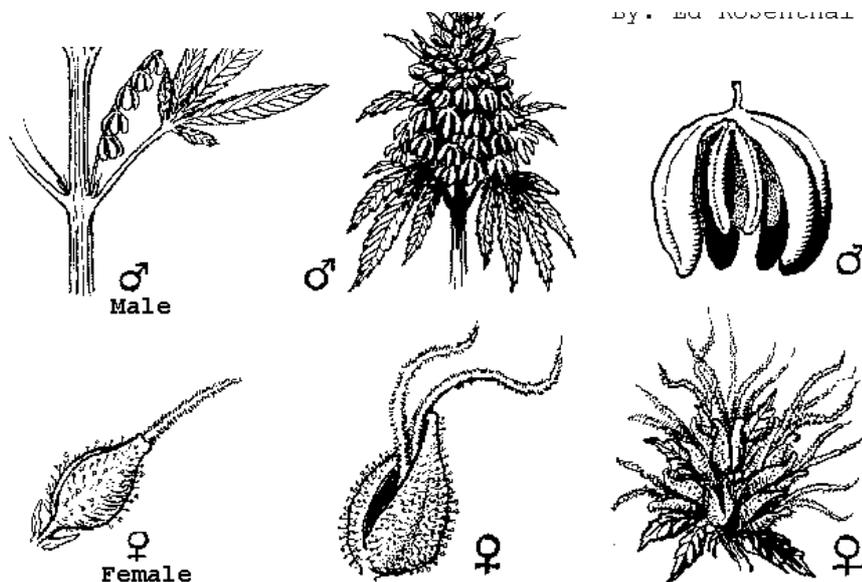


Figure 9 : Fleurs mâles et femelles de Cannabis. ROSENTHAL E.1985

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.

Le plan mâle, lui, meurt après la floraison (AUDEVAL C., 2003).

D'une façon générale, les cultures issues de pays à climat tempéré ne renferment qu'une faible quantité de résine, donc une faible teneur en Δ^9 - tétrahydrocannabinol (THC). Ces variétés sont essentiellement utilisées pour leurs qualités textiles. Tandis que les cultures issues de pays chauds renferment une grande quantité de résine, dont

le teneur en THC varie entre 15 et 20 % alors que leurs qualités textiles sont médiocres.

Toutes les parties de la plante peuvent contenir des cannabinoïdes, mais dans des proportions variables. La résine des filaments glandulaires des plantes femelles en contient 90%. Les tiges des fleurs ou des fruits en contiennent en moyenne de 3 à 6% et les feuilles seulement entre 1 et 3 % (BASQUIN F., 2006).

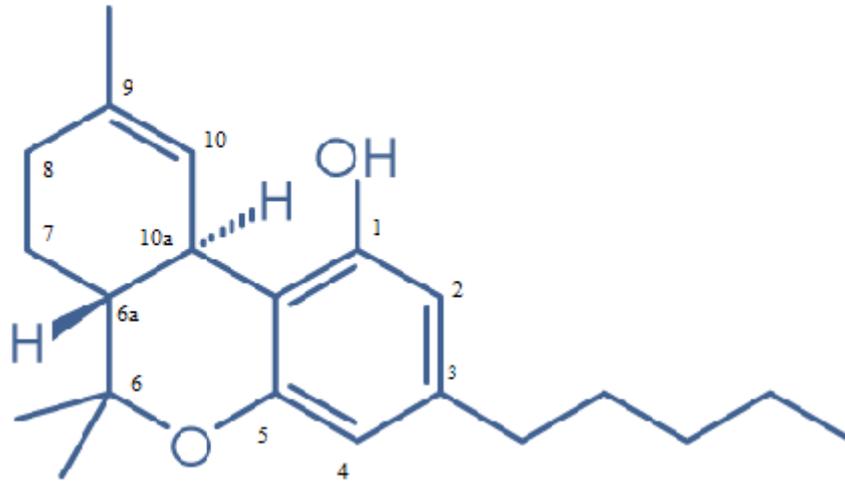
3. Composition chimique de *Cannabis sativa*

Le cannabis contient plusieurs centaines de composés différents, dont certains sont des constituants communs des plantes. Sa spécificité tient à la présence des cannabinoïdes, substances spécifiques du cannabis et responsables de ses effets psychotropes. Ils sont essentiellement présents dans la résine, mais également dans les feuilles. Parmi la soixantaine de cannabinoïdes recensés à ce jour, le delta-9-transtétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) est le principal responsable des effets psychoactifs du cannabis chez l'homme. Il est classé comme stupéfiant. Cependant, l'acide Δ^9 -tétrahydrocannabinolique, inactif mais transformé en Δ^9 -THC lors de la combustion, est en fait présent en plus grande quantité dans la plante (OFDT, 2007).

La marihuana est le nom usuel du cannabis. Bien que les feuilles et les somités fleuries des plants de cannabis produisent plus de 60 cannabinoïdes, les principales autres composantes actives sont le Δ^8 -THC, le cannabinol (CBN) et le cannabidiol (CBD) (BEAULIEU P., 2006).

Les cannabinoïdes 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.



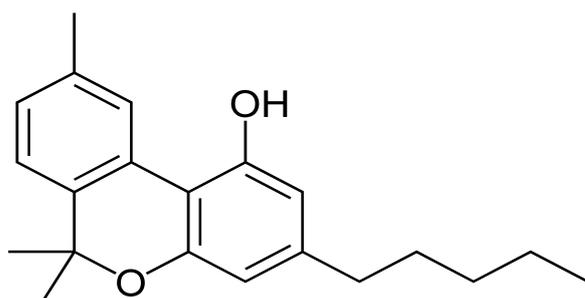
Δ⁹-tétrahydrocannabinol

Le cannabinoïde (CBN), concentré sous forme d'une huile en 1896, ne fut purifié qu'en 1933. Peu avant la deuxième guerre mondiale, d'autres cannabinoïdes furent isolés (recherche de Cahn, de Todd en Angleterre) et d'Adams aux États-Unis qui isola en 1940 le cannabidiol (ou CBD) (MARCHAND S., 2009).

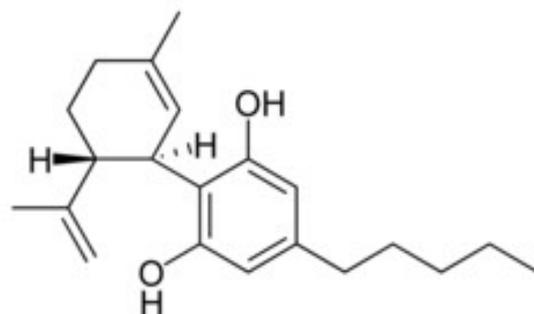
Le cannabinoïde (CBN) est peu psychoactif. Il est présent en faible quantité dans la plante fraîche, mais sa concentration augmente avec l'exposition à la lumière ainsi qu'à l'air car c'est un produit issu de l'oxydation du tétrahydrocannabinol. D'après une étude menée en 1973, les formes pures de cannabinoïde ont un pouvoir psychoactif dix fois plus faible que celui du Δ⁹-THC (PEREZ-REYES M. et al., 1973).

Quant au Δ⁸- tétrahydrocannabinol, son action psychotrope est équivalente aux trois quarts de celle du Δ⁹- tétrahydrocannabinol.

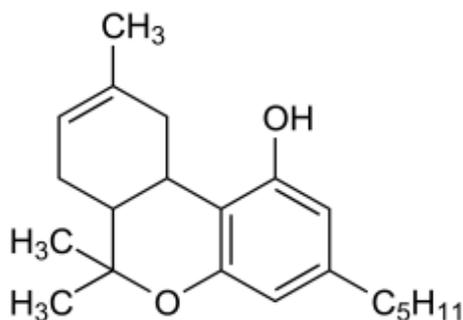
Cannabinoïde (CBN)



Cannabidiol (CBD)



Δ^8 - tétrahydrocannabinol



On trouve également en quantité plus faible le cannabigérol, le cannabichromène, le cannabicyclol ou encore le tétrahydrocannabivarol et les acides carboxyliques correspondants de tous ces cannabinoïdes (AUDEVAL C., 2003).

La teneur du cannabis en cannabinoïdes est très variable . De nombreux critères 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 qui représentent jusqu'à 80% des cannabinoïdes totaux mais très pauvre en Δ^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, humide, favorise les concentrations élevées en Δ^9 - tétrahydrocannabinol et altère la qualité des fibres produites.

- La variété de la plante : on distingue des variétés de chanvre à fibres et des variétés à résine. La différence est ici liée à des facteurs génétiques. 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 ; 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* (RICHARD D. et al, 2002).

Sur le plan légal, le chanvre est considéré comme étant de type « résine » si le taux de Δ^9 -THC dans la matière sèche est supérieure à 0,2 % dans les conditions du protocole d'échantillonnage et d'analyse prévu par la loi. En pratique, le chanvre de type « résine » contient au moins 1 % de Δ^9 -THC et celui de type « fibres », moins de 0,25 %, les autres étant considérés comme intermédiaires (OFDT, 2007).

4. Mode de consommation de *Cannabis sativa*.

Le cannabis est un produit psychoactif dont la consommation suscite bien des questions. Tantôt qualifié de « drogue douce », on lui attribue des consommations collectives, liées aux sociabilités ; tantôt qualifié simplement de « drogue », on lui donne plutôt un rôle de précurseur dans un cheminement qui mène à d'autres substances plus « dures ». Ces deux versions ne sont pas exemptes d'*a priori*. Elles sont liées à des systèmes de représentations des usages des produits psychoactifs (INSERM, 2001).

Depuis le début des années 80, les États-Unis, le Royaume-Uni et l'Australie ont mis en place des systèmes d'observation des usages de produits psychoactifs en population générale et en population étudiante. Plusieurs pays européens se sont également dotés, au cours des années 90, de tels systèmes autour notamment de

l'OEDT (Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies). Si les données disponibles restent difficiles à comparer terme à terme d'un pays à l'autre, la mise en place de nouvelles enquêtes statistiques a permis d'améliorer sensiblement l'observation nationale des consommations de substances psychoactives, notamment parmi les plus jeunes.

L'adolescence et le passage à l'âge adulte constituent en effet un moment-clé de l'entrée en consommation : en France, aujourd'hui, un jeune de 17 ans sur deux a expérimenté le cannabis (en a déjà fumé au moins une fois dans sa vie), et cette expérimentation a lieu, en moyenne, vers 15 ans. Cette proportion, est certes éloignée des niveaux d'expérimentation de l'alcool et du tabac (respectivement, plus de 9 et 8 adolescents de 17 ans sur 10), mais en augmentation depuis plusieurs années. Depuis plusieurs années, le cannabis, quelle que soit la variété, est le premier produit stupéfiant objet de trafic. Il est ainsi en cause dans plus de la moitié des interpellations pour trafic de stupéfiants loin devant l'héroïne, et représente près de neuf saisies sur dix (OFDT, 2006).

4.1. Les différentes formes de Cannabis sativa

Le cannabis peut être consommé sous plusieurs formes :

- L'**herbe** (marijuana) est un mélange séché de sommités fleuries pouvant contenir aussi en proportions variables, des feuilles, des tiges et des graines.
- La **résine** de cannabis (ou haschich) est obtenue au Maroc en tamisant ou en séparant les sommités florales séchées (plus ou moins mélangées aux feuilles) de façon artisanale ou industrielle, comprimées ensuite sous forme de barrettes, pains ou savons.
- L'**huile** de cannabis, est un liquide brun vert à noirâtre, obtenu à partir de l'herbe ou du haschich par extraction de la résine par de l'alcool à 90°. Réputée particulièrement riche en tétrahydrocannabinol, son usage est peu répandu en Europe.(OFDT, 2007)

4.2. Les différentes méthodes d'administration.

La plus ancienne façon d'absorber les principes actifs du cannabis consiste à en faire une boisson rituelle, le bhang. Absorbé depuis des temps par les fidèles du culte de Shiva, le bhang est encore préparé en Inde aujourd'hui. Il consiste à prélever la partie supérieure de la plante fraîche et la placer dans un mortier où le tout est soigneusement écrasé. La pâte qui en résulte est diluée avec du lait.

Jusqu'à l'avènement de l'industrie pharmaceutique, les pharmaciens préparaient les médicaments le plus souvent par extraction à l'alcool. Le produit concentré obtenu, appelé teinture mère, contient les principes actifs des plantes. La teinture-mère de cannabis s'absorbe par demi-cuillère à café, les principes actifs étant très concentrés.

Autre méthode, la tisane où la composition en principes actifs est particulière. Le tétrahydrocannabinol étant pratiquement insoluble dans l'eau, la tisane en contient peu; En revanche, elle contient d'autres cannabinoïdes et en particulier une quantité importante d'un précurseur du tétrahydrocannabinol, le THCA (acide), découvert récemment (2006). La tisane s'obtient en faisant bouillir des fleurs séchées dans de l'eau. Elle doit être absorbée rapidement car, même réfrigérée, elle perd la moitié de ses principes actifs en vingt quatre heures.

La façon la plus répandue d'absorber le cannabis à l'heure actuelle est de l'inhaler. Partie du Mexique, la coutume de fumer le chanvre pur s'est répandue aux États-Unis et au Canada où l'on continue à le fumer pur.

En revanche, le kief, traditionnel dans le Maghreb, est un mélange de tabac et de cannabis finement hachés, qui se fume dans une pipe. La coutume de fumer le chanvre mêlé au tabac est passée d'Afrique du Nord en Europe, où elle prédomine actuellement.

La fumée contient de nombreux composés irritants ou toxiques pour les poumons : c'est pourquoi différents modes d'absorption alternatifs dont les vaporisateurs existent.

L'absorption orale se fait par l'extrait gras de cannabis dans des préparations culinaires.

Récemment, l'absorption sublinguale a été expérimentée sous forme d'un spray buccal que nous détaillerons un peu plus loin (MICHKA et al, 2009).

II. Pharmacologie des cannabinoïdes

1. Devenir des cannabinoïdes chez le consommateur

Après inhalation et selon la manière de fumer, 15 % à 50 % du Δ^9 -THC présent dans la fumée sont absorbés et passent dans le flux sanguin. Cette absorption est très rapide : les concentrations sanguines maximales sont obtenues 7 à 10 minutes après le début de l'inhalation.

Très lipophile, le Δ^9 -THC se distribue rapidement dans tous les tissus riches en lipides, dont le cerveau. Cette forte lipophilie, l'existence d'un cycle entéro-hépatique et d'une réabsorption rénale se traduisent par des effets psychoactifs prolongés, pouvant persister dans le cas d'une consommation isolée 45 à 150 minutes après arrêt de la consommation (INSERM, 2001).

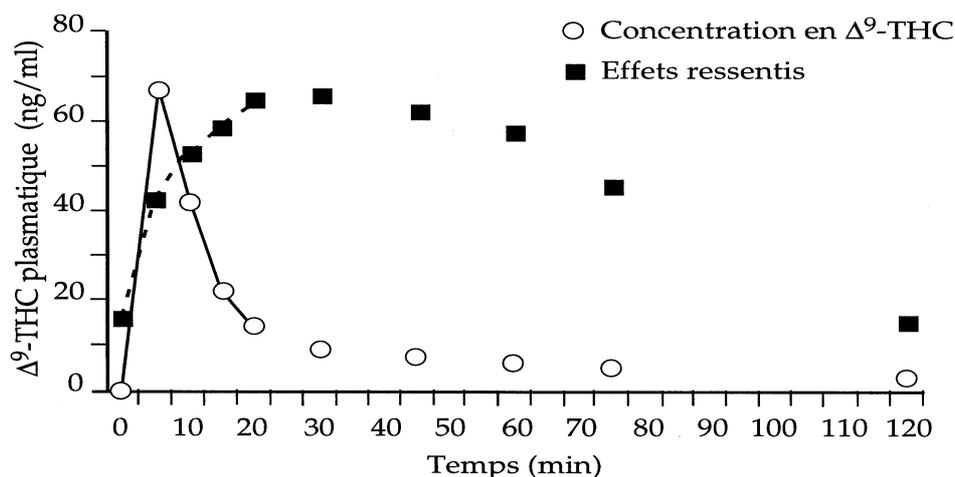


Figure 10 : Concentrations en Δ^9 -THC et effets physiques et psychiques « ressentis » par le sujet en fonction du temps, après consommation d'un « joint » contenant 9 mg de Δ^9 -THC (d'après Harder et coll., 1997)

Lorsque le cannabis est consommé par ingestion, la quasi-totalité du Δ^9 -THC est hydroxylée (principalement en 11-OH Δ^9 -THC) au niveau de la muqueuse intestinale, ce qui se traduit dans le compartiment sanguin par une concentration en 11-OH Δ^9 -THC supérieure à celle du Δ^9 -THC, contrairement à ce qui est observé lorsque le cannabis est inhalé (INSERM, 2001).

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. La biodisponibilité orale peut être augmentée par la co-ingestion de lipides.

Dans la circulation générale, le Δ^9 - tétrahydrocannabinol est très lié aux protéines plasmatiques, à 99% toujours du fait de sa lipophilie; l'association à d'autres médicaments également liés aux protéines expose au risque de compétition, de déplacement des principes actifs et donc de surdosage (RICHARD D., 2002).

Du fait de sa forte lipophilie, le Δ^9 -THC franchit, chez la femme enceinte, la barrière foetoplacentaire et est présent dans la circulation sanguine du fœtus. Les concentrations observées dans le sang fœtal sont égales, voire supérieures, à celles observées chez la mère . Cette imprégnation fœtale est facilement mise en évidence par la présence de 8- β ,11-dihydroxy- Δ^9 -tétrahydrocannabinol, de 11-OH Δ^9 -THC et de Δ^9 -THC-COOH dans le méconium.(INSERM, 2001)

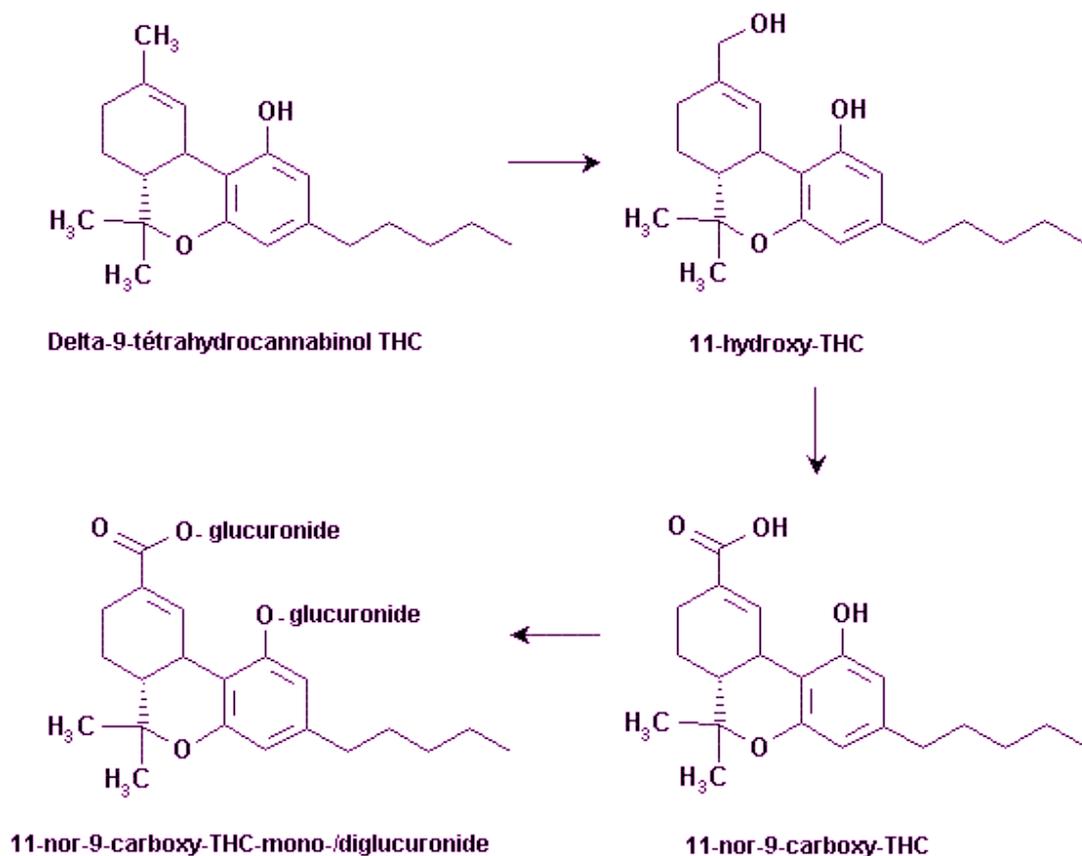


Figure 11 : Métabolisme du Δ^9 - tétrahydrocannabinol.

D'après le USLM et coll. Avril 2010

Le Δ^9 -THC subit, au niveau des microsomes hépatiques, un métabolisme oxydatif conduisant aux composés suivants :

- le 11-hydroxy-tétrahydrocannabinol (11-hydroxy-THC). Il s'agit d'un métabolite psychoactif. Les concentrations sanguines sont de 4 à 20 ng/ml après 20 minutes et inférieures à 1 ng/ml 4 heures après le début de l'inhalation (HUESTIS et al, 1992). Des études chez l'animal ont permis à Schou et coll. (1977) de montrer que son principal transporteur dans le sang était l'albumine, tandis que le Δ^9 -THC est essentiellement lié aux lipoprotéines, de poids moléculaires beaucoup plus élevés. De ce fait, la pénétration du 11-OH- Δ^9 -THC dans le cerveau est plus importante que ne l'est celle du Δ^9 -THC ;

- le 11-nor-9-carboxy- Δ^9 -tétrahydrocannabinol (métabolite acide). Obtenu par oxydation du 11-OH Δ^9 -THC, il ne possède aucune activité pharmacologique. Cet acide commence à apparaître dans le sang dans les minutes qui suivent l'inhalation. Au cours des étapes successives de distribution et de métabolisme du Δ^9 -THC, les concentrations en Δ^9 -THCCOOH dans le sang augmentent tandis que celles de Δ^9 -THC décroissent (HUESTIS et al, 1992).

Il existe d'autres métabolites comme le 8 β -hydroxy- Δ^9 -tétrahydrocannabinol, qui est potentiellement psychoactif, mais dont la participation aux effets est négligeable en raison de très faibles concentrations et d'un métabolisme très rapide; le 8- β ,11-dihydroxy- Δ^9 -tétrahydrocannabinol et le 8 α -hydroxy Δ^9 -tétrahydrocannabinol, deux composés hydroxylés dérivant des précédents et qui seraient non psychoactifs.

En majeure partie, le métabolisme des cannabinoïdes se produit dans le foie et des métabolites différents prédominent selon les voies d'administration. Le métabolisme complexe du THC implique l'oxydation allylique, l'époxydation, la décarboxylation et la conjugaison (SANTE CANADA, 2009).

Le Δ^9 -tétrahydrocannabinol est transformé dans le foie sous l'action de systèmes enzymatiques complexes et inductibles, les microsomes. Il livre alors des dérivés 11-hydroxy et 9-carboxy. Le 11 hydroxy-THC est lui même plus actif sur le cerveau que le THC. L'activité enzymatique du foie étant saturable, il peut y avoir compétition entre les cannabinoïdes et d'autres substances au niveau des sites de catabolisme. C'est ainsi que l'association de cannabis avec certains médicaments (anticoagulants oraux, contraceptifs, divers antibiotiques, ...) comme avec l'alcool peut en modifier la cinétique et en augmenter notamment l'activité car insuffisamment dégradés (RICHARD D. et al, 2002).

L'élimination des cannabinoïdes s'effectue par différentes voies, digestive, rénale et sudorale. Environ 15 % à 30 % du Δ^9 -THC sanguin sont éliminés dans les urines sous forme de Δ^9 -THC-COOH, tandis que 30 % à 65 % le sont par les selles

sous forme de 11-OH- Δ^9 -THC et de Δ^9 -THC-COOH. En raison de sa forte fixation tissulaire, le Δ^9 -THC est éliminé lentement dans les urines (INSERM, 2001). 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 puisque les concentrations plasmatiques ne diminuent que très progressivement (SMITH N.T., 2002).

Le cannabinoïde et le cannabidiol sont des molécules également très lipophiles; de nombreux éléments de cinétique sont donc communs au Δ^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 ; dégradés en 11-hydroxy- Δ^8 -tétrahydrocannabinol, en 11-hydroxy-cannabidiol et en 11-hydroxy-cannabinoïde ou non dégradés et éliminés dans les fèces et dans les urines. Le cannabidiol non dégradé est éliminé spécifiquement dans les fèces et le cannabinoïde spécifiquement dans les urines. (AUDEVAL C., 2003).

2. Récepteurs et ligands

2.1. Généralités

Au milieu du XIX^{ème} siècle, les chimistes recherchant le principe actif de la plante *Cannabis sativa* explorèrent, par analogie avec d'autres phytocomposés psychoactifs identifiés (morphine et cocaïne), la piste d'un alcaloïde. Celle-ci égara les recherches pendant plus de 100ans, puisqu'il faut attendre 1964 et les travaux du groupe de Raphaël Mechoulam pour obtenir la purification et l'identification du principe actif du cannabis : le Δ^9 -tétrahydrocannabinol , qui s'avéra finalement être un terpénoïde. La chimie des cannabinoïdes connut un fulgurant essor tandis que, paradoxalement, leurs mécanismes d'actions moléculaires demeuraient flous. En effet, le Δ^9 -THC était supposé appartenir au groupe des lipides bioactifs, et donc avoir des mécanismes d'action comparables à ceux des anesthésiques et solvants, c'est-à-dire

indépendants d'une liaison à un récepteur. Or, la stéréospécificité de l'action du Δ^9 -THC fut mise en évidence, favorisant l'hypothèse de l'existence d'un récepteur pouvant lier ces molécules psychoactives.

En 1990, le premier récepteur des cannabinoïdes (CB₁) fut cloné dans le système nerveux central, ouvrant la voie à la recherche d'un système endocannabinoïde. En effet, s'il existait un récepteur d'un composé exogène d'origine végétale (Δ^9 -THC), une ou des molécules endogènes agonistes de ce récepteur existaient probablement (de manière similaire au trio opiacés/peptides opioïdes endogènes/récepteurs opioïdes).

Là encore, de nombreuses pistes infructueuses furent explorées: aucun des neurotransmetteurs, hormones ou diverses substances biologiquement actives ne se lièrent au récepteur CB₁. La nature chimique de l'agoniste endogène constitua, encore une fois, le principal frein à son identification: il s'agissait d'un acide gras; or, une telle molécule n'était pas le meilleur candidat pour être agoniste d'un récepteur. De plus, sa purification constituait un tour de force technique, qui fut également réalisé par le groupe de R. Mechoulam. Cet endocannabinoïde, l'arachidonoyléthanolamide, fut dénommé anandamide .

Rapidement, un second récepteur des cannabinoïdes (CB₂) fut cloné à partir de rate de rat, puis d'autres molécules endogènes pouvant se lier aux récepteurs cannabinoïdes furent identifiées. La mise en évidence d'un véritable système endocannabinoïde était en cours (VENANCE et al, 2004).

2.2. Les récepteurs des cannabinoïdes

2.2.1. Le récepteur CB₁

2.2.1.1 Localisation

La localisation du gène codant pour le récepteur humain CB₁ a été identifiée au niveau du chromosome 6. Les récepteurs CB₁ sont parmi les récepteurs couplés aux protéines G les plus abondants au niveau du cerveau. Ils se situent au niveau du

système nerveux central et des tissus périphériques. Dans les tissus périphériques, ils sont situés au niveau des neurones, des leucocytes, des cellules endothéliales, de quelques glandes endocrines (glande pituitaire et surrénales), du cœur, des appareils reproducteur, urinaire et digestif ainsi qu'au niveau des terminaisons nerveuses présynaptiques.

Au niveau du cerveau, la distribution des récepteurs CB₁ est hétérogène, ce qui explique les propriétés pharmacologiques de certains agonistes des récepteurs CB₁. Le cortex cérébral (plus particulièrement la région frontale), les ganglion de la base, le cervelet, l' hypothalamus , le cortex cingulé antérieur ainsi que l' hippocampe contiennent des concentrations élevées de récepteurs CB₁ qui confèrent une distribution en relation avec l'habileté des cannabinoïdes à altérer l'activité locomotrice et à produire une catalepsie plus particulièrement chez les rongeurs ainsi qu'une altération de l'apprentissage et de la mémoire .

Les récepteurs CB₁ sont également situés sur les voies de la douleur au niveau cérébral, de la moelle épinière ainsi qu'en périphérie sur les terminaisons nerveuses des neurones afférents primaires. Cette localisation suggère que les cannabinoïdes ont un rôle à jouer dans la modulation de la libération de neurotransmetteurs au niveau des terminaisons axonales (BEAULIEU P., 2006).

2.2.1.2. Pharmacologie

La stimulation par les cannabinoïdes du récepteur CB₁ active une protéine de couplage G_{i/o} qui peut enclencher plusieurs types de réponse intracellulaires. Il peut y avoir une activation du systèmes des MAP kinases conduisant à des effets à long terme affectant la survie, la différenciation, la migration ou la prolifération cellulaire. Il y a aussi une activation directe de canaux potassiques produisant une hyperpolarisation présynaptique. Enfin, G_{i/o} inhibe l'adénylate cyclase, enzyme de synthèse de l'AMPc. Il s'en suit une inhibition de l'enzyme protéine kinase A (PKA) qui est alors incapable de phosphoryler les canaux potassiques et calciques. En conséquence, les premiers sont activés et hyperpolarisent la terminaison, les seconds sont inhibés et empêchent

l'entrée de calcium indispensable à la libération des neurotransmetteurs. Au total, l'activation de CB1 inhibe la transmission synaptique en produisant une hyperpolarisation qui s'oppose à l'arrivée du potentiel d'action et gêne la libération des neurotransmetteurs (MARZO, 1998).

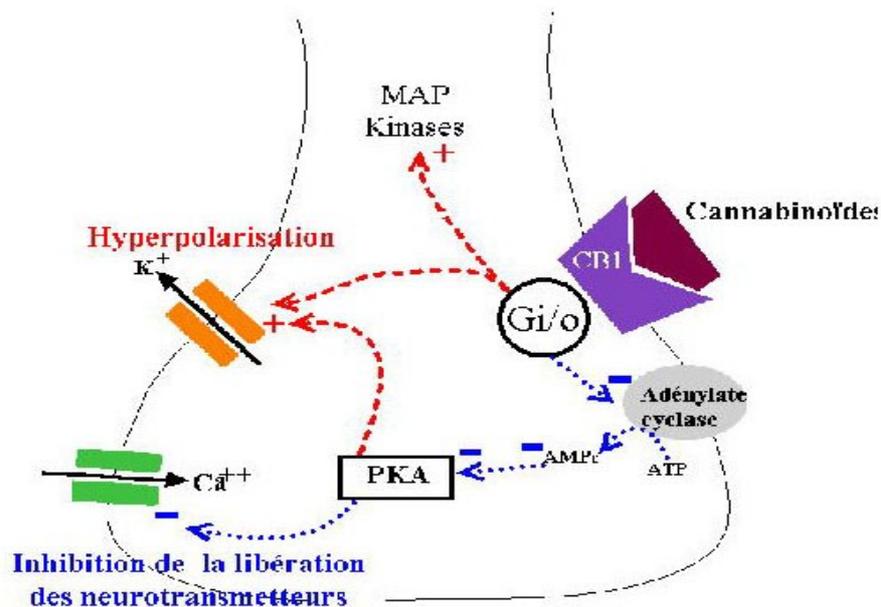


Figure 12 : Mécanisme de transduction stimulés par le récepteur CB₁ dans la terminaison synaptique.

2.2.2. Le récepteur CB₂

2.2.2.1. Localisation

Les récepteurs CB₂ sont exprimés en grande quantité chez l'homme dans la rate et les amygdales ainsi que, dans une moindre mesure, au niveau de la moelle osseuse, du thymus et du pancréas. Ils sont aussi principalement exprimés par les lymphocytes B et T, les cellules « tueuses », les macrophages et les mastocytes, en quantité plus modérée dans les monocytes et pour une part infime dans les leucocytes polynucléaires (BEAULIEU P., 2006).

2.2.2.2. Pharmacologie

Le récepteur CB₂ inhibe lui aussi l'activité de l'adénylate cyclase par l'intermédiaire d'une protéine G_{i/o} sensible à la toxine pertussique. A la différence des récepteurs CB₁, les récepteurs CB₂ ne modulent pas l'activité des ions calciques ni celles des canaux potassiques de la rectification entrante. Il existe des preuves selon lesquelles l'activation du récepteur cannabinoïde CB₂ entraîne une stimulation de la MAPK en fonction de la dose mais celle-ci ne dépend pas là encore de l'inhibition de l'adénylate cyclase (BEAULIEU P., 2006).

2.2.3. Autres récepteurs

L'administration d'antagonistes pour les récepteurs CB₁ et CB₂ montre une activité pharmacologique résiduelle qui laisse croire que d'autres récepteurs cannabinoïdes sont à découvrir. Des expériences chez le rat ou la souris au niveau d'artères mésentériques précontractées, ont démontré une vasodilatation mésentérique due à un cannabinoïde (anandamide) ainsi qu' à certains analogues du cannabidiol, dépendant d'un récepteur autres que les récepteurs CB1 et CB2 ou des récepteurs à la capsaïcine (un composant extrait des cosses de piment du Chili), encore appelés récepteurs vanilloïdes1 ou TRPV1 (*transient receptor vanilloid 1*).

Ce nouveau récepteur serait dépendant de l'endothélium puisqu'un antagoniste des récepteurs atténue l'effet vasorelaxant de l'anandamide seulement en présence de l'endothélium. Par ailleurs, la vasodilatation induite par l'activation de ce nouveau récepteur est indépendante du monoxyde d'azote (BEAULIEU P., 2006).

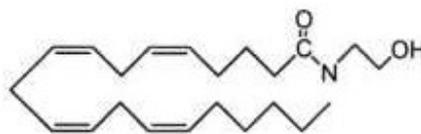
2.3. Ligands endogènes et synthétiques

2.3.1. Les ligands endogènes ou endocannabinoïdes

Les principaux endocannabinoïdes isolés à partir de tissus des systèmes nerveux central et périphérique sont l'arachidonoyléthanolamide (encore appelé anandamide, un amide d'acide gras) (Devane et al., 1992) et le 2-arachidonoylglycérol ou 2-AG, un ester d'acide gras (Mechoulam et al., 1995). Ces composés lipidiques sont les seules molécules endogènes connues capables de se lier aux récepteurs cannabinoïdes (CB₁ et CB₂) et de mimer les effets pharmacologiques et comportementaux du Δ^9 -THC.

L' anandamide et le 2-AG possèdent les caractéristiques qui en font des neurotransmetteurs à part entière. Il existe cependant une différence notable avec les neurotransmetteurs classiques. Ceux-ci sont synthétisés dans le cytoplasme des neurones puis stockés dans des vésicules synaptiques, à partir desquelles ils sont excrétés par exocytose dans la fente synaptique après une excitation de la terminaison nerveuse par des potentiels d'action. L' anandamide et le 2-AG peuvent être produits sur demande après stimulation de différents récepteurs conduisant à l'hydrolyse de précurseurs lipidiques membranaires. L' anandamide et le 2-AG peuvent être libérés par la cellule immédiatement après leur production (SCHEEN A.F. Et al., 2008).

2.3.1.1. L' anandamide



Anandamide

L' anandamide a été isolé à partir du cerveau de porc et possède des propriétés cannabinoïdes. Il est formé à partir de phospholipides membranaires (phosphatidylcholine et phosphatidylethanolamine). Sous l'action de l'enzyme N-

acyltransférase (associée à la membrane et requérant du calcium à une concentration supérieure à 500 μM pour être active et constituant le facteur limitant de la production d' anandamide), l'acide arachidonique est transféré sur le phosphatidyléthanolamine pour donner le précurseur. Ce composé est ensuite hydrolysé par une phospholipase D spécifique pour donner l' anandamide et l'acide phosphatidique. Dans des conditions physiologiques, la formation d' anandamide ainsi que la resynthèse du précurseur peuvent être initiées au même moment quand les neurones sont dépolarisés et que les niveaux de calcium sont élevés.

L' anandamide est donc synthétisé à la demande plutôt que stocké dans des vésicules synaptiques. On le qualifie à ce titre de neurotransmetteur non conventionnel.

Les neurones et les astrocytes, à la suite d'un phénomène de recapture, hydrolysent rapidement l' anandamide, par l'intermédiaire d'une amiohydrolase des acides gras (~~FAAH~~ : *fatty acid aminohydrolase*), pour aboutir à la formation d'acide arachidonique et d'éthanolamine (SCHEEN A.J., 2008).

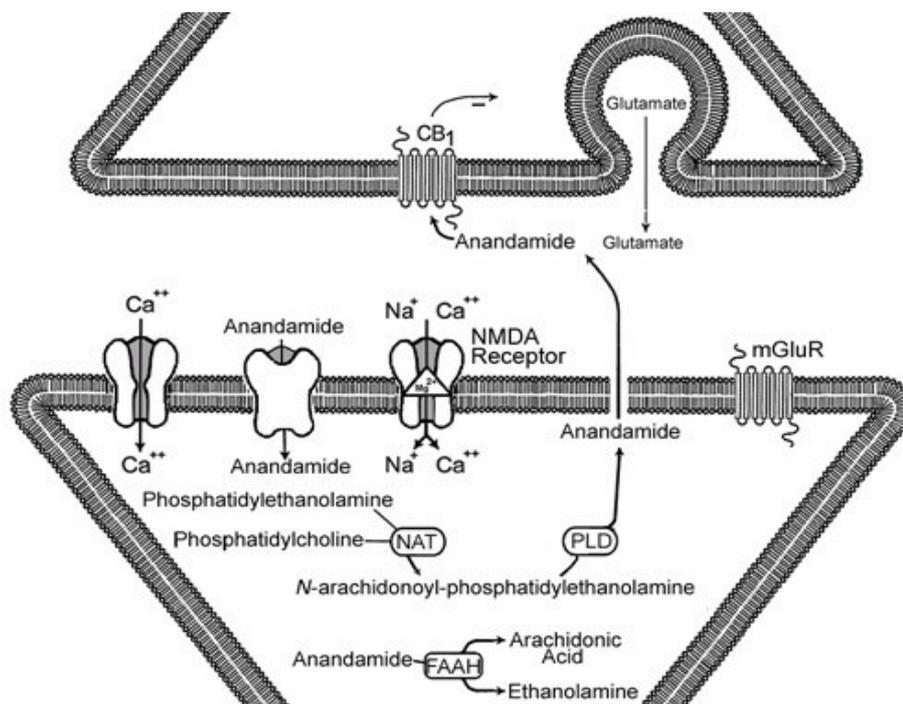


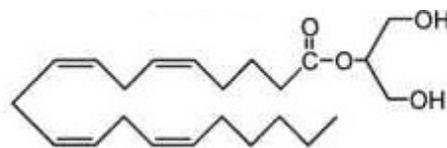
Figure 13 : Voies hypothétiques de l'anandamide

D'après Hohman A. et al, 2006. FAAH indique Fatty Acide Amine Hydrolase ; mGluR , récepteurs de glutamate ; NAPE , N- arachidonoyl - phosphatidyléthanolamine , NAT , N- acyltransférase ; NMDA , Nacide -méthyl -D- aspartique et PLD , phospholipase D.

Les niveaux d'anandamide dans le cerveau sont comparables à d'autres neurotransmetteurs tels que la dopamine ou la sérotonine. Les plus hauts niveaux correspondent aux zones de forte expression du récepteur CB₁. L'anandamide se lie préférentiellement aux récepteurs CB₁ par rapport aux CB₂ (son affinité est quatre fois supérieure pour les CB₁). Cependant, l'anandamide est un agoniste partiel des récepteurs cannabinoïdes ; il existe aujourd'hui de forts arguments pharmacologiques suggérant l'existence d'un récepteur propre à l'anandamide (SAGAN et al., 1999 ; DI MARZO et al., 2000).

Si l'anandamide reproduit globalement les effets du Δ^9 -THC, il possède aussi ses effets propres. Ainsi, au niveau des astrocytes (population cellulaire majoritaire dans le cerveau), il provoque une inhibition de la perméabilité des jonctions intercellulaires, de la propagation des signaux calciques intercellulaires ainsi que la vidange des stocks calciques intracellulaires (INSERM, 2001).

2.3.1.2. Le 2-arachidonyleglycérol (2-AG).



2-Arachidonyleglycérol (2-AG)

Trois ans après la découverte de l'anandamide, le 2-arachidonyleglycérol fut détecté dans l'intestin et le cerveau, où il est présent en bien plus grandes quantités (de l'ordre de 170 fois plus) que l'anandamide. Comme l'anandamide, le 2-AG active les deux types de récepteurs CB₁ et CB₂ (VANDEVOORDE S., 2004).

La synthèse du 2-AG s'effectue également à partir de phospholipides membranaires. Le 2-AG peut être libéré dans la fente synaptique pour aller agir sur des récepteurs CB₁ localisés sur le neurone présynaptique. Finalement, l'hydrolyse du 2-AG s'effectue par une monoacylglycérol lipase située sur le neurone présynaptique.

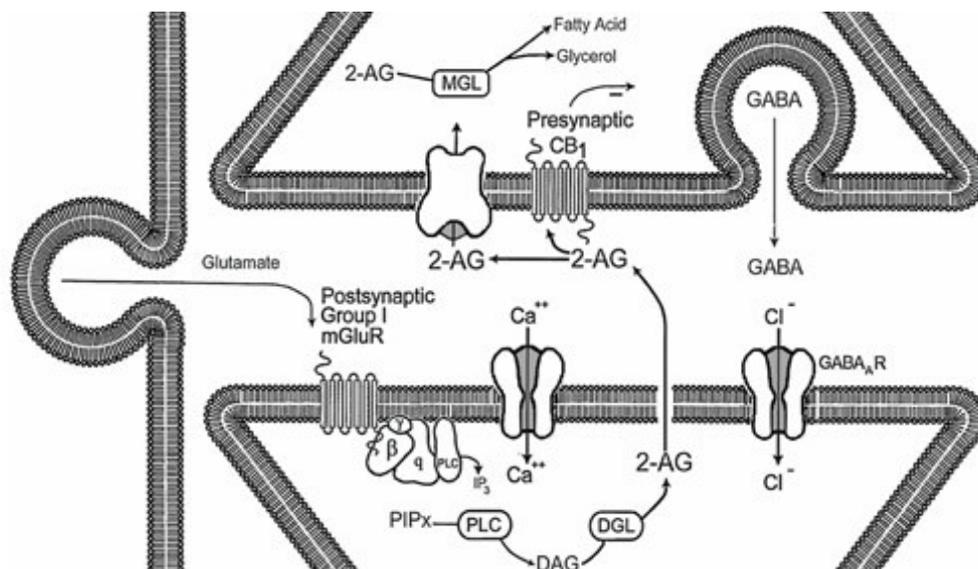


Figure 13 : Voies hypothétiques du 2 -AG.

D'après Hohman A. et al, 2006. 2-AG indique 2-arachidonoylglycérol ; DAG , diacylglycérol ; DGL , lipase diacylglycérol ; GABA ; précurseurs de phospholipides MGL , lipase monoacylglycérol ; mGluR , récepteurs de glutamate métabotropique ; PLC , phospholipase C.

Le 2-AG, tout comme l'anandamide, reproduit tous les effets comportementaux du Δ^9 -THC. Les actions du 2-AG sont cependant moins puissantes que celles du Δ^9 -THC ou de l'anandamide (Mechoulam et coll., 1995).

2.3.1.3. Autres endocannabinoïdes

Les deux congénères de l'anandamide, le N-docosatétraénoyl-éthanolamine et le N-di-homo- γ -linolenoyl-éthanolamine ont été isolé dans le cerveau de porc et ont démontré une activité cannabinoïdique ainsi qu'une liaison fonctionnelle au niveau du récepteur CB₁.

Par ailleurs, la virodhamine, qui constitue l'ester de l'acide arachidonique et de l'éthanolamine et qui a une affinité pour les récepteurs CB₂ très supérieure à celle pour les récepteurs CB₁ pourrait agir comme un antagoniste endogène du récepteur CB₁ et un agoniste CB₂. Sa présence au niveau des tissus cérébraux a été documentée, mais ceci reste intrigant puisque cette molécule instable est rapidement convertie en anandamide dans un environnement aqueux (BEAULIEU P., 2006).

Le 2-arachidonylglycéryl éther est un analogue éther du 2-AG qui se lie et qui active principalement les récepteurs CB₁.

La N-arachidonyldopamine serait un agoniste endogène possible des récepteurs vanilloïdes 1 ainsi qu'un agoniste des récepteurs CB₁.

Le palmitoylethanolamine serait un agoniste endogène possible des récepteurs CB₂. Cet agent module à la baisse l'activation des mastocytes, réponse habituellement inhibée par l'anandamide. C'est la raison pour laquelle, la reconnaissance en tant que ligand endogène des récepteurs CB₂ reste controversée (GROTENHERMEN F., 2006).

2.3.2. Les ligands synthétiques

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

Les cannabinoïdes synthétiques sont similaire d'un point de vue fonctionnel au Δ^9 -tétrahydrocannabinol. Comme le Δ^9 -THC, ils se lient aux mêmes récepteurs cannabinoïdes dans le cerveau et d'autres organes de la même façon que le ligand endogène anandamide. Désignés de façon plus correcte par le terme d'agoniste des récepteurs cannabinoïdes, ils ont été développés au cours des 40 dernières années comme agents thérapeutiques potentiels.

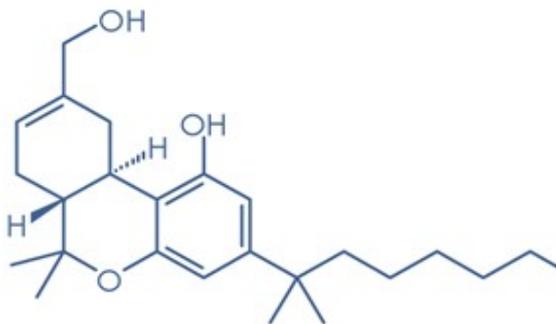
Bien que souvent désignés simplement par le terme de cannabinoïdes synthétiques, plusieurs des substances ne sont pas structurellement apparentées aux cannabinoïdes dits classiques, c'est-à-dire les composés, comme le Δ^9 -THC, basés sur le dibenzopyrane. Les agonistes des récepteurs cannabinoïdes constituent un groupe varié, mais la plupart sont liposolubles et non polaires, et sont constitués de 22 à 26 atomes de carbone; on pourrait donc s'attendre à ce qu'ils se volatilisent facilement lorsqu'ils sont fumés. Une caractéristique structurale générale est une chaîne latérale, où l'activité optimale nécessite plus de quatre et jusqu'à neuf atomes de carbone saturés.

Les cannabinoïdes synthétiques sont divisés en sept groupes structuraux principaux :

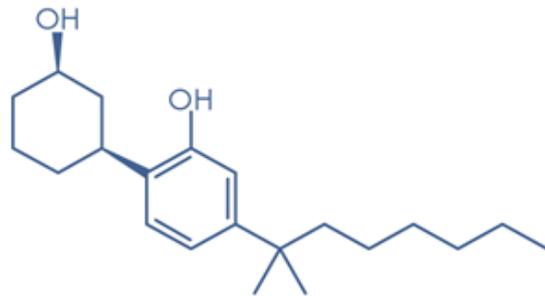
1. Les naphthoylindoles (par exemple JWH-018, JWH-073 et JWH-398)
2. Les naphthylméthylindoles
3. Les naphthoylpyrroles
4. Les naphthylméthylindènes
5. Les phénylacétylindoles (c'est à dire les benzoylindoles, par exemple JWH-250)
6. Les cyclohexylphénols (par exemple CP 47,497 et les homologues de CP 47,497)
7. Les cannabinoïdes classiques (par exemple HU-210)(OEDT, 2009).

Exemples de structures de cannabinoïdes synthétiques identifiées dans les produits de type "Spice", présentant une affinité élevée vis-à-vis des récepteurs cannabinoïdes (CB₁).

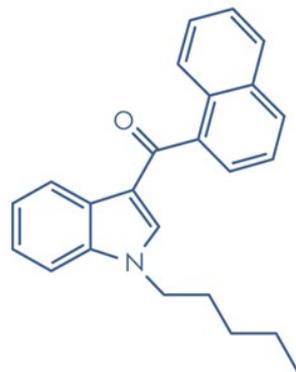
HU-210



CP 47, 497



JWH-018



Différentes mixtures de plantes connues sous le nom de « Spice », vendues depuis 2002 en Europe, au Canada et en Nouvelle-Zélande, contiennent des cannabinoïdes synthétiques qui activent les récepteurs CB₁ et provoquent des effets similaires à ceux produits par le THC. Et bien que le fabricant mette en garde contre l'ingestion de ces mixtures destinées à la fumigation, la plupart des personnes achètent « Spice » pour la fumer. Depuis décembre 2008, trois cannabinoïdes synthétiques ont été découverts dans les mixtures conduisant récemment à une interdiction partielle de commercialisation dans plusieurs pays, y compris l'Allemagne. Au Canada, elles ont été interdites au motif que ces « préparations synthétiques sont analogues » au cannabis naturel.

Le 15 décembre 2008, la société pharmaceutique allemande THC Pharm a annoncé que la présence du JWH-018 a été prouvée comme étant l'un des composants actifs dans au moins trois variantes de « Spice » ; et le 19 janvier 2009, l'université de Fribourg, en Allemagne, a annoncé qu'un composant actif supplémentaire a été identifié comme étant un homologue, non davantage spécifié, du cannabinoïde synthétique CP 47,497. De plus, un autre cannabinoïde synthétique puissant, le HU-210, a été trouvé dans du « Spice » saisi par les services des douanes américains (US Customs & Border Protection). Du fait que de nombreux cannabinoïdes sont facilement produits par synthèse, il est attendu qu'ils peuvent aussi être facilement remplacés par des substances analogues (IACM, 2009).

Plusieurs antagonistes sélectifs des CB₁ ont été synthétisés : SR 141716A, AM 630, LY 320 135. Un puissant antagoniste sélectif des CB₂, existe : le SR 144528.

En **conclusion**, le système dit «endocannabinoïde» pourrait tout à fait être dénommé autrement, tant il apparaît plus large et plus complexe que celui finalement relativement restreint des cannabinoïdes exogènes. Jusqu'à ce jour, les études sur les cannabinoïdes, puis sur les endocannabinoïdes, vont de rebondissements en remise en cause de concepts établis. Ainsi, on attendait un alcaloïde comme principe actif du cannabis, pour finalement identifier un terpénoïde (Δ^9 -tétrahydrocannabinol). Étant

donné sa nature chimique, ce dernier devait théoriquement agir de manière indépendante de tout récepteur; or, deux récepteurs ont déjà été clonés (CB1 et CB2) et l'existence d'autres récepteurs est très probable. La recherche des ligands endogènes a réservé une surprise de taille aux scientifiques: ce sont des composés lipidiques (cinq ont été identifiés à ce jour); à peine deux d'entre eux avaient-ils été classés comme des neurotransmetteurs à part entière que leur capacité d'agir comme des messagers neuronaux rétrogrades a été mise en évidence. Enfin, les endocannabinoïdes activent des récepteurs, tels que les vanilloïdes, appartenant à d'autres familles, et peuvent donc moduler de manière extrêmement fine de multiples voies de transduction du signal et de l'information, étendant des perspectives thérapeutiques déjà très prometteuses (VENANCE et al., 2004).

TROISIEME PARTIE : QUELLE PLACE POUR LE
CANNABIS DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA
DOULEUR ?

I. 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 :

- le niveau central ou supra-spinal,
- le niveau spinal,
- le niveau périphérique (BEAULIEU P. et al, 2002).

1. Au niveau central.

La mise en évidence directe de l'intervention d'un site central vient de l'observation selon laquelle l'administration par voie intracérébroventriculaire d'un agoniste cannabinoïde comme le Δ^9 -THC ou WIN 55,212-2 au niveau de régions spécifiques du cerveau telles que la matière grise périacqueducale et de la moelle rostroventromédiale entraîne une antinociception alors que les injections faites en dehors des zones de régulation de la douleur n'ont aucun effet. De plus, l'inactivation de la moelle rostroventromédiale supprime l'analgésie (mais non les effets moteurs) produite par l'injection systémique de WIN 55, 212-2. Il est important de noter que les effets des cannabinoïdes au niveau du circuit principal du tronc cérébral impliqué dans la régulation de la douleur sont identiques, mais distincts de ceux de la morphine (BEAULIEU P. et al, 2002).

De plus, l'antinociception induite par les cannabinoïdes est due en partie à l'activation d'un mécanisme spinal noradrénergique descendant. En effet, l'administration intrathécale, lombaire basse, de la yohimbine, un antagoniste α_2 -noradrénergique, bloque les effets antinocicepteurs du Δ^9 -THC administré par voie intraveineuse. L'échec de la yohimbine pour bloquer soit les effets cataleptiques soit

l'hypothermie tous deux induits par le Δ^9 -THC prouve que l'implication du système noradrénergique est relativement spécifique à l'antinociception. A l'inverse, il est peu probable dans ce contexte, que les récepteurs α_2 -adrénergique et sérotoninergique jouent un rôle significatif (LICHTMAN A.H. et al., 1991). Ces résultats valident l'hypothèse selon laquelle la composante supraspinal impliquée dans l'analgésie induite par les cannabinoïdes fait intervenir un système spinal noradrénergique descendant (BEAULIEU P. et al, 2002).

2. Au niveau spinal

L'administration dans l'espace subarachnoïde d'un agoniste provoque une antinociception (MARTIN B.R.,et al, 1998). 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 (WALKER J.M., et al, 1999).

Ces données concordent avec la présence de récepteurs cannabinoïdes localisés dans cette même région de la moelle épinière. Les études d'électrophysiologie en arrivent aux mêmes conclusions avec des preuves de l'expression des récepteurs CB₁ tant au niveau des interneurons inhibant la libération de GABA et de glycine qu'au niveau des neurones afférents primaires inhibant la libération de glutamate.

Il a été montré que l'administration intrathécale d'anandamide bloque l'hyperalgésie thermique induite par l'injection de carragénine au niveau de la patte postérieure de la souris et cela à des doses qui ne modifiaient pas, en l'absence d'inflammation, les seuils de sensibilité normaux à la chaleur excessive (BEAULIEU P. et al, 2002).

3. Au niveau périphérique.

L'implication d'une action périphérique dans l'analgésie des cannabinoïdes pourrait s'avérer intéressante pour le développement d'analgésique dépourvus d'effets psychotropes (RICHARDSON J.D. et al, 1998).

Les premiers résultats dans ce sens viennent d'études qui ont mis en évidence les effets analgésiques de type cannabinoïdes administrés localement à des doses exempts d'action systémique. Ainsi dans le modèle d'hyperalgésie par inflammation cutanée au formol, il a été démontré que l'administration locale d'agonistes des cannabinoïdes des récepteurs CB₁ atténuait les deux phases de réponses comportementales observées après l'injection sous-cutanée de formol mais que ni le récepteur CB₂, ni les opioïdes n'intervenaient dans ce mécanisme (BEAULIEU P. et al, 2002).

Tout d'abord, l'administration de l'énantiomère du WIN 55 212-2, le WIN 55 212-3, n'a donné aucun effet antalgique. Or, la fixation aux récepteurs est stéréospécifiques 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 les 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 (WALKER J.M., et al, 1999).

D'un point de vue anatomique, il est aujourd'hui certain que les récepteurs CB₁ sont synthétisés au niveau des cellules du ganglion rachidien et insérés sur les terminaisons périphériques suggérant un substrat anatomique pour l'analgésie périphérique en rapport avec les récepteurs CB₂ qui ne sont pas synthétisés dans le ganglion spinal. Néanmoins, il est intéressant de noter que les cannabinoïdes agissent sur les récepteurs CB₂ localisés dans les mastocytes afin de diminuer directement la libération d'agents inflammatoires. En effet, l'anandamide présente des effets anti-inflammatoires et le 2-AG inhiberait l'interleukine 2. D'après un autre rapport, le 2-AG inhiberait la formation de TNF- α ainsi que des intermédiaires des radicaux oxygénés *in vitro* sans que soit affectée pour autant la sécrétion de NO (oxyde nitrique). De plus, le 2-AG supprimerait également la production de TNF- α *in vivo* (BEAULIEU P. et al, 2002).

En résumé, nous savons qu'un stimulus douloureux active les récepteurs CB₁ au niveau central, au niveau spinal et au niveau périphérique. Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer les mécanismes d'action :

- une inhibition directe de la libération du GABA dans la matière grise péri-aqueducule et la partie rostro-ventro-médiane de la moelle,
- une inhibition directe du glutamate au niveau de la moelle épinière (PERTWEE R.G., 2001),
- une désinhibition de la libération de la noradrénaline qui se lierait à ses récepteurs D₂ : les effets antalgiques du Δ^9 - tétrahydrocannabinol sont en effet supprimés lors de l'administration conjointe d'un antagoniste des récepteurs D₂ et ils sont potentialisés lors de la co-administration d'agoniste des récepteurs D₂ (LICHTMAN A.H. et al, 1991).

II. Etudes cliniques

1. Historique

C'est en 1964 que la structure du principal constituant actif du chanvre, le Δ^9 -tétrahydrocannabinol, est finalement élucidée par le Pr Raphaël Mechoulam, qui mène ses recherches à l'université de Jérusalem. Comme il l'écrit alors de façon prophétique : « Nous sommes en plein milieu d'une petite révolution thérapeutique qui devrait nous apporter, au cours des prochaines décennies, de nouveaux médicaments dans plusieurs domaines. » Et encore : « Le problème principal de la recherche pharmaceutique sur le cannabis n'est pas l'absence d'activité, mais plutôt le large spectre d'activité des cannabinoïdes. »(MICHKA, 2009).

Les propriétés médicinales du cannabis ont été mises à profit dès l'Antiquité. Le milieu du XX^{ème} siècle constitua l'âge d'or de son usage à des fins médicales : il était administré dans le traitement de nombreuses maladies, ses indications gagnant sur un terrain longtemps dévolu à l'opium. Toutefois, un désintérêt se manifesta à la fin du XX^{ème} siècle pour le cannabis, comme pour d'autres plantes médicinales, les médecins privilégiant les médicaments d'origine industrielle. La prescription de cannabis fut ainsi interdite aux États-Unis en 1937. Il fut supprimé de la Pharmacopée française en 1953. Aujourd'hui pourtant de nombreux patients, notamment dans les pays anglo-saxons, aux Pays-Bas et en Allemagne, n'hésitent pas à témoigner des bienfaits du cannabis pour améliorer certaines pathologies, et leurs expériences sont relayés par les médias, y compris en France. Les indications que revendiquent ces malades sont des pathologies susceptibles de bénéficier d'autres types de traitement plus « classiques » et « légaux », mais qui restent, du moins individuellement, résistantes à ces traitements (RICHARD D., 2009).

Bien que l'utilisation du cannabis à des fins médicales ait été documentée depuis des millénaires, certains pays comme le Royaume-Uni, le Canada et les États-Unis se sont intéressés à la recherche clinique sur ce sujet depuis peu. Il est clair qu'il y a vraiment une volonté politique de voir se développer des recherches médicales sur le cannabis dans ces pays.

En ce qui concerne la place des cannabinoïdes dans le traitement clinique de la douleur, celle-ci a été présentée dans plusieurs publications récentes. L'intérêt du cannabis dans le traitement de la douleur reste important pour les raisons suivantes :

- le cannabis démontre une action analgésique potentielle pour les douleurs réfractaires à d'autres analgésiques,
- un cannabinoïde synthétique contrôlerait la douleur selon un mécanisme nouveau qui justifierait dès lors l'introduction d'une autre classe d'analgésique
- enfin, la possibilité d'un effet analgésique additif avec les opioïdes qui pourrait mener à diminuer les doses de ces derniers et ainsi obtenir moins d'effets secondaires.

Deux problèmes restent à résoudre : quels cannabinoïdes ou combinaison de cannabinoïdes seraient le plus efficace dans le traitement de la douleur et quelle serait la meilleure voie d'administration, sachant que la voie par inhalation ne peut être sérieusement proposée en thérapeutique? Des essais cliniques bien adaptés sont nécessaires pour répondre à ces questions et pourraient ainsi bénéficier de la découverte d'un dérivé cannabinoïde possédant un profil thérapeutique satisfaisant (en particulier en ce qui concerne les effets secondaires psychotropes) et une biodisponibilité appropriée selon une voie d'administration adéquate (BEAULIEU P., 2006).

De 1975 à nos jours, quarante-cinq études cliniques ont été retrouvées portant sur un total de 2095 patients. A noter l'importante étude publiée en 2003 qui portait sur 630 patients, soit presque un tiers de l'ensemble des patients recrutés dans ces études consacrées aux cannabinoïdes et à la douleur. Par ailleurs, environ la moitié (vingt-deux) des études ont été publiées entre 2004 et aujourd'hui. Un article de revue récent a fait le point sur l'utilisation du cannabis en thérapeutique pour le soulagement de la douleur (revue medhyg n°162).

Les effets secondaires fréquemment rencontrés lors de l'utilisation des dérivés cannabinoïdes sont une somnolence accrue, des troubles de l'humeur à type d'euphorie, une confusion, de l'anxiété, des altérations passagères des perceptions visuelles ou auditives, des rêves étranges ou des hallucinations.

A la lumière de toutes ces études, quelles conclusions peut-on tirer sur la place des cannabinoïdes dans le traitement de la douleur ? Pour répondre à cette question, nous avons séparé les études cliniques en deux catégories : douleurs aiguës et chroniques (DESROCHE J. et al, 2008).

2. Résultats cliniques

2.1. Douleurs aiguës

Les résultats des essais cliniques portant sur l'utilisation des cannabinoïdes pour la douleur postopératoire aiguë ont été mitigés.

Dans une étude randomisée, en double aveugle, réalisée en 1977, 10 hommes ont reçu après avoir subi une extraction dentaire, chacun un placebo par voie intraveineuse, le diazépam ou deux doses de THC contre la douleur. Il n'y a pas eu d'effets analgésiques significatifs (RAFT D. et al., 1977).

Un peu plus tard, une étude randomisée, contrôlée contre placebo de 56 patients ayant subi une intervention chirurgicale ou un traumatisme (fractures) ont reçu par injection intramusculaire le levonantradol. Ce cannabinoïde a soulagé la douleur aiguë mais les effets secondaires indésirables ont été très importants (somnolence, bouche sèche, vertiges, hallucinations) (JAIN A.K. et al., 1981).

Plus récemment, du THC a été administré à 40 femmes après hystérectomie (étude randomisée, contrôlée contre placebo, en double aveugle) en une dose de 5mg par voie orale. Il n'y a pas eu d'effet analgésique significatif (BUGGY D.J. et al., 2003).

La même année, une étude concernant l'effet du cannabinoïde HU210 sur la douleur induite par la capsaïcine localement (sensation de brûlures) a été menée avec 20 volontaires sains. Le HU210 appliqué localement a significativement réduit la perception de chaleur au bout de 5 minutes après l'application. L'effet n'a duré que 30 minutes (RUKWIED R. et al., 2003).

Une étude multicentrique menée dans douze centres britanniques a eu pour objet de vérifier l'efficacité et l'innocuité d'un extrait de cannabis en gélules (cannador) pour traiter les douleurs postopératoires. Les teneurs en THC et autres cannabinoïdes des gélules « cannador » sont standardisées. Trois doses uniques (de 5, 10 et 15 mg de THC) ont été administrées aux patients. Dans le cas où l'extrait de cannabis se montrait insuffisant, les patients pouvaient également demander un traitement anti-douleur supplémentaire.

Les essais avec 5 mg de THC, conduits chez 11 patients, ont été suspendus ; tous ont demandé un traitement anti-douleur supplémentaire moins de six heures après la prise de l'extrait de cannabis. Par conséquent, cette dose a été jugée insuffisante. Les essais avec 10 mg de THC ont été arrêtés dès 30 patients. Parmi eux, 50 % (15 patients sur 30) ont eu besoin de médicaments supplémentaires en l'espace de six heures. Les essais avec 15 mg de THC, chez 24 personnes, ont été suspendues suite à l'apparition d'importants effets secondaires (hypotension, pâleur, ralentissement du pouls). Dans ce groupe, 25 % de personnes ont eu besoin d'un traitement médicamenteux anti-douleur supplémentaire. Dans l'ensemble, l'intensité des effets secondaires a été généralement faible. Le patient, chez qui le traitement avait provoqué une baisse de tension et un ralentissement du pouls, n'a pas eu besoin d'un traitement médicamenteux et s'est rapidement rétabli.

Les chercheurs en ont conclu que « les extraits de cannabis à une dose de 10 mg, était le mieux adapté du fait qu'il a calmé de manière efficace les douleurs postopératoires chez des patients adultes et en bonnes conditions physiques sans provoquer d'effets secondaires sérieux ou graves. »(HOLDCROFT M.D, et al., 2006).

Une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo a comparé les effets de doses différentes de nabilone (analogue du dronabinol ou THC de synthèse) 1mg (n=11) et 2 mg (n=9), de kétoprofène 50 mg (n=11) ou de placebo (n=10) administrées par voie orale à intervalles de huit heures et ce pendant 24 heures.

Les résultats incluent la consommation de morphine et les scores de douleur après une chirurgie majeure : des patients subissant des interventions gynécologique (46%), orthopédique (44%) ou autres (10%) ont été recrutés. La consommation de

morphine était identique dans les quatre groupes. Les résultats montrent une élévation du score de la douleur dans le groupe recevant 2 mg de nabilone par rapport aux autres groupes.

En conclusion, contrairement à l'hypothèse de départ, le nabilone à plus forte dose en présence de morphine, n'entraîne pas d'analgésie (BEAULIEU P. et al. 2006).

Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, comprenant 15 volontaires sains, les auteurs ont évalué les effets de cannabis fumé à différentes doses (respectivement 2%, 4%, et 8% de THC) sur la douleur et l'hyperalgésie cutanée induite par la capsaïcine intradermique. La capsaïcine a été injectée dans les avant-bras 5 et 45 minutes après l'exposition au THC. Les résultats ont montré qu'après 5 minutes, il n'y avait aucun effet sur la douleur induite par la capsaïcine, à n'importe quelle dose. Cependant, après 45 minutes, il y avait une diminution significative de la douleur avec la dose de 2% et une augmentation de la douleur avec la dose élevée (8%). Il n'y a pas eu d'effets indésirables neuropsychologiques (WALLACE M. et al., 2007).

Ainsi, la place des cannabinoïdes dans le traitement de la douleur aiguë est encore mal appréciée et nécessitera des études supplémentaires en raison de la variété des cannabinoïdes testés, des différences de protocoles utilisés et des types de chirurgie évalués (DESROCHE J. et al, 2008).

2.2. Douleurs chroniques

2.2.1. Fibromyalgie

La fibromyalgie ou syndrome polyalgique idiopathique diffus est un syndrome douloureux chronique qui se caractérise par l'existence de points douloureux à la palpation associés à des troubles du sommeil et à une fatigue musculaire.

Récemment, les cannabinoïdes ont démontré des effets antinociceptifs dans des études animales et humaines. Neuf patients ont reçu par voie orale du Δ^9 -THC à une dose quotidienne de 2,5mg à 15mg avec une augmentation hebdomadaire de 2,5mg. L'intensité de la douleur globale a été mesurée sur une échelle numérique ainsi que l'arc réflexe axonal par l'administration de forte impulsion de courant électrique.

Les résultats ont montré que le Δ^9 -THC n'a eu aucun effet sur l'axe réflexe axonal alors qu'il a significativement réduit la douleur par des doses de 10 à 15 mg. Cependant 5 patients se sont retirés de l'étude du à des effets secondaires indésirables.

En conclusion, cette étude a démontré qu'une conclusion généralisée sur l'activité du Δ^9 -THC comme médicament analgésique ne peut être faite. Toutefois, une partie des patients ont rapporté des avantages important à cette monothérapie. Cette activité sur la douleur suggère un mode d'action central des cannabinoïdes (SCHLEY M. et al., 2006).

En février 2008, une étude randomisée en double aveugle, est publiée comprenant 40 patients souffrant de fibromyalgie. Le but était de déterminer le bénéfice du nabilone pour la gestion de la douleur et l'amélioration de la qualité de vie. Le nabilone a été administré par voie orale de 0,5mg à 1mg deux fois par jour pendant quatre semaines. La douleur a été mesurée sur une échelle visuelle analogique (EVA), le nombre de points sensibles et un questionnaire d'impact de la fibromyalgie ont été évalués.

Après une période de 4 semaines, il y avait une diminution significative du seuil de la douleur et de l'anxiété dans le groupe traité par le nabilone. Il n'y avait aucune amélioration significative dans le groupe placebo. Le traitement a été bien toléré.

En conclusion, le nabilone semble être bénéfique et utile pour la gestion de la douleur fibromyalgique (SHRABEK R.Q. et al., 2008).

Les troubles du sommeil affectent de nombreux patients souffrant de douleurs chroniques . Il a souvent été rapporté par plusieurs patients que le cannabis permet d'améliorer le sommeil. Récemment une étude a évalué l'efficacité du nabilone sur les troubles du sommeil dans la fibromyalgie. L'étude a été réalisée, en double aveugle, pour comparer le nabilone (0,5-1mg) à l'amitriptyline (10-20 mg avant le coucher) chez les patients souffrant d'insomnie chronique due à la fibromyalgie. Les sujets ont reçu chacun le traitement pendant deux semaines. Le critère principal était la qualité du sommeil, mesurée par l'indice de gravité de l'insomnie (Leeds Sleep Questionnaire). Les résultats secondaires incluait la douleur, l'humeur, la qualité de vie et les

évènements indésirables. Trente et un sujet ont été inscrits et vingt neuf ont terminé l'essai (26 femmes d'âge moyen de 50 ans). La qualité de sommeil a été amélioré avec les deux traitements mais l'effet a été plus bénéfique avec le nabilone. Les effets secondaires observés ont été de faible intensité (étourdissements, nausée et bouche sèche).

En conclusion de cette étude, le nabilone administré à faible dose une fois par jour au coucher peut être considéré comme une alternative à l'amitriptyline. Des essais sur une plus longue durée sont nécessaires pour déterminer la sécurité du médicament à long terme (WARE M. et al., 2010).

2.2.2. La sclérose en plaque

La sclérose en plaques est associée à une raideur des muscles, des spasmes, des douleurs, et des tremblements . Une grande partie des preuves anecdotiques suggèrent que les cannabinoïdes pourraient contribuer à améliorer ces symptômes .

Une étude réalisée en 2003 avait pour objectif de tester les cannabinoïdes sur la spasticité et les autres symptômes liés à la sclérose en plaque. L'étude randomisée, contrôlée contre placebo, comprend 667 patients. Les sujets ont reçu des extraits de cannabis par voie orale (n=211), du Δ^9 -THC (n=206) ou un placebo (n=213). L'étude a été réalisée sur 15 semaines. Le critère d'évaluation principal était le score de spasticité globale mesurée grâce à l'échelle de Ashworth.

Les résultats ont montré qu'il n'y avait pas d'amélioration du score de Ashworth cependant les patients ont rapporté une amélioration significative de la spasticité et de la douleur : dans 61% des cas pour l'extrait oral de cannabis et 60% des cas pour le Δ^9 -THC. Interprétation : bien qu'il n'y ait pas eu d'amélioration du score de Ashworth, l'amélioration objective de la mobilité et la diminution significative de la douleur suggèrent que les cannabinoïdes pourraient être cliniquement utiles (ZAJICEK J. et al., 2003).

En 2004, l'objectif d'une étude était de déterminer si un extrait de cannabis a un bénéfice sur les symptômes dus à la sclérose en plaque. L'étude randomisée, en double

aveugle, a été menée dans trois centres regroupant 160 patients éprouvant au moins un des symptômes suivants : spasticité, problème de vessie, tremblements et douleur. L'extrait de cannabis est composé de Δ^9 -THC et de cannabidiol et administré sous forme de spray sublingual à des doses de 2,5mg à 120 mg chaque jour, en doses fractionnées. Les mesures ont été évaluées grâce à l'échelle visuelle analogique (EVA) pour les symptômes les plus gênants de chaque patient. D'autres mesures ont évalué l'invalidité, la cognition, l'humeur, le sommeil et la fatigue. Les résultats ont montré que la spasticité a été significativement réduite par l'extrait de cannabis. Les effets indésirables ressentis étaient principalement des vertiges pour 26 patients, une gêne locale au site d'application pour 21 patients, de la fatigue pour 12 patients et 3 patients ont interrompu l'essai pour effets indésirables trop importants (WADE D.T. et al.,2004).

En 2007, un total de 189 patients présentant une sclérose en plaque ont été randomisés pour recevoir des doses quotidiennes (n=124) d'extrait de cannabis, en sublingual, composé de Δ^9 -THC et de cannabidiol (2,5mg/2,5mg) en double aveugle sur 6 semaines. Le critère principal était l'évaluation de la spasticité par une échelle d'évaluation numérique. L'analyse a montré une efficacité significativement supérieure au placebo sur la spasticité : 40% des sujets ont ressenti un bénéfice. Huit dont deux ayant reçu le placebo, se sont retirés de l'étude pour des effets indésirables importants. La conclusion a révélé une utilité pour le soulagement symptomatique de la spasticité dans la sclérose en plaque (COLLIN C. et al., 2007).

Beaucoup plus récemment, une étude publiée en juin 2010 démontrait l'efficacité du Δ^9 -THC et de cannabidiol en spray sublingual dans la réduction de la spasticité chez les personnes atteintes de sclérose en plaques. Trois études randomisées, contrôlées contre placebo, en double aveugle ont regroupé 666 patients. La spasticité a été évaluée par des échelles numériques et analogiques. L'amélioration a été significative par rapport à leur score de spasticité du départ. Un grand nombre de sujet ont présenté au moins un événement indésirable mais la plupart d'intensité légère à modérée. Ces événements indésirables ont été résolus. La conclusion montre une fois de plus que l'association de ces deux cannabinoïdes a une réelle utilité dans le traitement symptomatique de la spasticité (COLLIN C. et al., 2010).

2.2.3. Douleurs neuropathiques

L'effet du Δ^9 -THC et de cannabidiol en spray sublingual a été évalué sur la douleur neuropathique et l'allodynie sur 125 patients souffrant de douleurs périphériques sur une période de cinq semaines. L'étude est randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo. Un titrage a été utilisé pour optimiser l'administration du médicament. 63 patients ont reçu les extraits de cannabis contre 62 qui ont reçu le placebo. La réduction des scores d'intensité de la douleur était significativement plus grande que pour le placebo (-1,48 points contre -0,52 points sur une échelle de 1 à 10). De la sédation et des effets secondaires intestinaux ont été signalés (18% pour les extraits et 3% pour le placebo). Une prolongation de l'étude sur 52 semaines a montré que le soulagement initial ressentie a été maintenu sans augmentation des doses ni de toxicité (NURMIKKO T.J., et al.,2007).

Une étude au Royaume-Uni a eu pour objectif de comparer le nabilone, cannabinoïdes de synthèse, et la dihydrocodeïne, opioïde de faible intensité, pour la douleur neuropathique chronique. L'étude randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo, s'est étendue sur une durée de 14 semaines. 96 patients souffrants de douleur neuropathique chronique, âgés de 23 à 84 ans ont participé. L'intensité de la douleur a été mesurée par l'échelle visuelle analogique. Les critères secondaires étaient l'évaluation de la qualité de vie, le sommeil, et la fonction psychométrique. Les effets secondaires ont été mesurés par un questionnaire. Les patients ont reçu une dose maximale de 240mg de dihydrocodéine ou 2 mg de nabilone par voie orale. Les résultats ont montré que la douleur était mieux soulagée avec la dihydrocodeïne avec des effets indésirables moindres (FRANK B. et al.,2008).

La douleur neuropathique continue d'altérer la qualité de vie quotidienne chez les individus infectés par le VIH .

Un essai clinique a été mené pour évaluer l'impact de la fumée de cannabis sur la douleur neuropathique liée au VIH : polyneuropathie distale prédominante sensorielle. Les sujets ont une douleur réfractaire à au moins deux autres classes d'analgésiques. Les sujets étaient sous observation directe en milieu hospitalier. Les

cigarettes de cannabis fumées contenaient entre 1 à 8% de Δ^9 -THC, quatre par jour pendant 5 jours consécutifs au cours des 2 semaines de test, séparé par 2 semaines sans fumer.

Le principal résultat était le soulagement de la douleur par rapport au placebo. Sur 127 volontaires sélectionnés, seulement 34 étaient admissibles. Parmi ces sujets, le score de douleur a diminué de 3,3 points (30% de diminution) contre 0,46 points pour le placebo. Le cannabis fumé a été bien toléré et est efficace chez les patients ayant des douleurs réfractaires aux autres analgésiques (ELLIS R.J., et al., 2009).

Pour étudier l'effet des extraits cannabinoïdes Δ^9 -THC et de cannabidiol sur les douleurs neuropathiques périphériques diabétiques, 30 patients ont participé à des essais cliniques. Les résultats ont montré qu'il y avait une amélioration significative des scores de douleur entre les deux groupes d'étude (extraits/placebo) mais la variation dans les groupes n'était pas significative. Le principal effet indésirable était la dépression dans les deux groupes mais beaucoup plus prononcé dans le groupe recevant l'extrait de cannabis. En conclusion cet effet est loin d'être négligeable et doit être pris en compte pour d'autres études (SELVARAJAH D. et al., 2010).

2.2.4. Douleurs cancéreuses

L'administration de doses orales uniques de delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) à des patients souffrant de douleurs cancéreuses a montré un léger effet analgésique.

Dix patients ont reçu différentes doses de delta-9-tétrahydrocannabinol : 5mg, 10mg, 15 ou 20mg contre placebo. Les résultats ont montré une diminution de la douleur par rapport au placebo et également peu de différence avec les doses de 5 et 10mg. Cependant, à la dose de 20 mg, le THC induit des effets secondaires qui interdiraient son usage thérapeutique : une somnolence , des vertiges , une ataxie et une vision trouble ont été décrit (NOYES R. et al., 1975).

Une autre étude a comparé l'effet de la codéine à 60 et 120mg et des doses de THC à 10 et 20 mg sur 36 patients atteints de cancer. Le THC n'a pas montré un bénéfice supérieur à la codéine. Des effets indésirables importants ont été décrits.

Une étude récente a comparé l'efficacité du THC associé au cannabidiol et un extrait de THC chez des patients atteints de cancer avancé.

Au total, 177 patients dont l'analgésie était insuffisante avec des doses d'opioïdes ont été inclus dans cette étude randomisée, contrôlée contre placebo. Les patients ont reçu du THC/cannabidiol (pour n=60), des extraits de THC (pour n=58), un placebo (pour n=59). L'analyse des résultats a montré un score sur l'échelle d'évaluation numérique de la douleur significativement réduit avec le THC/cannabidiol tandis que le groupe ayant reçu du THC n'a montré aucun changement significatif.

Cependant, les résultats ont également montré une aggravation des nausées et des vomissements avec le THC/cannabidiol par rapport au placebo tandis que le THC n'avait pas de différence.

La plupart des effets indésirables liés aux substances actives étaient d'intensité légères. Cette étude montre que le THC / CBD extrait est efficace pour le soulagement de la douleur chez les patients présentant des douleurs liées à un cancer avancé et peu soulagées par des opioïdes forts (JOHNSON J.R. et al., 2010).

2.3. De nouvelles perspectives.

Les cannabinoïdes endogènes tel que le *N*-arachidonoyl - éthanolamine (anandamide) produisent la plupart de ses effets pharmacologiques en se liant et en activant CB₁ et CB₂ récepteurs des cannabinoïdes dans le système nerveux central et périphérique. Toutefois, les actions de l'anandamide sont de courte durée en raison de son catabolisme rapide par l'acide amide hydrolase (FAAH : Fatty Acid Amide Hydrolase). La recherche récente a étudié les conséquences fonctionnelles de l'inhibition de cette enzyme dans un large éventail de modèles animaux dans des états de douleurs inflammatoires et neuropathiques. En effet, les souris knock-out FAAH ainsi que les animaux traités avec des inhibiteurs de FAAH sont gravement handicapés

dans leur capacité à hydrolyser l'anandamide ainsi qu'une variété de molécules de signalisation lipidique non cannabinoïdes.

Les animaux dont la FAAH a été bloquée présentent un effet antinociceptif et une action anti-inflammatoire similaire à l'action directe des agonistes des récepteurs cannabinoïdes, tel que le THC. De plus le blocage de la FAAH ne suscite aucun effet psychogène habituellement associé au THC. Les effets bénéfiques causés par le blocage de la FAAH dans ces modèles sont principalement médiés par l'activation des récepteurs CB₁ et / ou CB₂.

Collectivement , le corps actuel de la littérature scientifique suggère que l'activation du système cannabinoïde endogène en ciblant la FAAH est une stratégie prometteuse pour traiter la douleur et l'inflammation , d'autant plus qu'elle n'a pas d'effets secondaires indésirables généralement associés à *Cannabis sativa* (SCHOLSBURG J.E., et al, 2009).

III. Nouvelles thérapeutiques sur le marché mondial

1. Le nabilone

Le nabilone est un analogue du dronabinol (ou tétrahydrocannabinol synthétique) et est indiqué officiellement dans le soulagement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie. L'administration orale du produit est presque complète (95 %), mais il subit un premier passage hépatique important qui réduit sa biodisponibilité à 20 %. Son action débute en 60 à 90 minutes et sa concentration plasmatique maximale est atteinte en 2 heures.

Le nabilone se présente sous forme de capsules de 1 mg. À noter qu'il est également recommandé, avec ce produit, d'éviter les tâches qui exigent de la vigilance. Le nabilone est inscrit à la liste générale des médicaments assurés par la RAMQ (Régie de l'Assurance Maladie du Québec), ce qui facilite son accès. Il est considéré comme un stupéfiant (BERNATCHEZ K., 2005).

Le nabilone est commercialisé sous le nom de Césamet® depuis 2006 en Espagne, au Canada, au Mexique, au Royaume-Uni et aux États-Unis, et se présente sous forme de capsules.

Des recherches sont menées afin d'évaluer l'efficacité contre la douleur chronique et la sécurité pour les personnes atteintes. Plusieurs utilisateurs rapportent qu'ils en tirent des bénéfices, par exemple un meilleur sommeil, une détente et une légère réduction de leurs douleurs. Le nabilone aurait notamment pour action d'augmenter l'effet thérapeutique des opioïdes.

En France, la réglementation permet, sous certaines conditions très restrictives, la délivrance de médicaments cannabinoïdes. Les médecins doivent faire une demande d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) auprès de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Depuis 2001, seules 90 ATU ont été accordées pour des prescriptions de Césamet®, principalement pour des nausées liées aux chimiothérapies, des séquelles d'affections inflammatoires du système nerveux, ou encore des problèmes d'inappétence liés au sida (LARONCHE M., 2009).

2. Le dronabinol

La forme orale du THC synthétique ou dronabinol (2,5, 5 ou 10 mg, dissout dans l'huile de sésame) en capsules est vendue aux États-Unis et au Canada sous le nom de Marinol®. Il est indiqué pour le traitement des vomissements causés par la chimiothérapie et pour la stimulation de l'appétit dans le cas de l'anorexie associée au SIDA accompagnée d'une perte de poids.

Après administration orale du dronabinol, 90-95 % de la dose est absorbée mais seulement 10-20 % atteint la circulation sanguine en raison d'un premier passage hépatique important. Les isoenzymes 2C9, 2C19 et 3A4 du cytochrome P450 sont impliqués dans son métabolisme. Il est important de souligner que le dronabinol est un inhibiteur du CYP 3A4, ce qui lui confère un potentiel d'interactions considérable notamment en inhibant le métabolisme de plusieurs antiviraux (Ritonavir, Saquinavir).

La réponse initiale est notée en 30 à 60 minutes et l'effet maximal est atteint en 2 à 4 heures par la suite. La durée d'action du produit est de 5 à 6 heures. Toutefois, en raison de sa grande liposolubilité, le dronabinol est séquestré dans les tissus graisseux, dont il n'est relâché que lentement et de façon variable dans le plasma, ce qui rend sa dosage difficile. Plus de 50 % de la dose est éliminée dans les fèces et 10-15 %, dans les urines.

Les principaux effets indésirables (3-10 %) sont les suivants : somnolence, étourdissements, euphorie et anomalies cognitives. Son élimination retardée a des conséquences sur l'accomplissement de tâches complexes comme la conduite d'un véhicule. Le dronabinol est proposé en capsules de 2,5 mg, 5 mg et 10 mg. Il fait partie de la liste des médicaments d'exception à la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) (BERNATCHEZ K., 2009).

Ce médicament est commercialisé au Canada et dans certains états des États-unis. Il n'est pas disponible en France mais des Autorisation Temporaire d'Utilisation peuvent être délivrées à conditions de démontrer que toutes thérapeutiques ont été utilisées auparavant.

3. Le Cannador®

Cannador® (élaboré par la Société de Recherche clinique en Allemagne) est une capsule orale contenant un extrait de la plante entière. Il a été utilisé dans plusieurs essais cliniques. Il a été cliniquement testé pour la réduction de la raideur musculaire, les spasmes et la douleur associée à la sclérose en plaques, pour l'anorexie chez les patients cancéreux, et pour la gestion de la douleur post-opératoire. Il est encore à l'étude et n'est commercialisé dans aucun pays.

4. Le Sativex®

En 2005, la société GW Pharma a annoncé que Santé Canada a délivré une autorisation de mise sur le marché avec conditions en vertu de la politique relative aux avis de conformité avec conditions (AC-C) pour Sativex®, médicament à base de cannabis. L'AC-C témoigne de la nature prometteuse des données cliniques et du besoin d'études pour confirmer les avantages cliniques du médicament.

Sativex® est un vaporisateur buccal de 5,5 mL et chaque vaporisation de 100 microlitres contient 2,7 mg de delta-9-tétrahydrocannabinol et 2,5 mg de cannabidiol.

L'autorisation de mise sur le marché avec conditions a été délivrée à la suite d'un essai clinique de quatre semaines mené auprès de patients atteints de sclérose en plaques qui présentaient depuis au moins trois mois une douleur neuropathique. Il y a eu une atténuation significative de la douleur neuropathique tant selon l'échelle de la douleur neuropathique (*Neuropathic Pain Scale*) que selon l'échelle d'évaluation numérique (*Numerical Rating Box Scale*, ou BS-11). Les troubles du sommeil ont aussi été significativement atténués (GEOFFREY G., 2005).

4.1. Indication

Il est indiqué comme traitement d'appoint pour le soulagement de la douleur neuropathique liés à la sclérose en plaques. Les deux principales molécules actives de Sativex®, le THC et le CBD, figurent à l'annexe de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances* et doivent donc n'être utilisés ou prescrits que pour leur indication reconnue.

4.2. Contre-indication

Il est contre-indiqué chez les patients qui présentent une allergie connue ou soupçonnée aux cannabinoïdes, au propylèneglycol, à l'éthanol ou à l'essence de menthe poivrée, chez les patients qui présentent une importante insuffisance hépatique ou rénale, chez les patients qui présentent une maladie cardio-vasculaire grave, telle que cardiopathie ischémique, arythmie, hypertension mal maîtrisée ou insuffisance

cardiaque grave, chez les patients qui ont des antécédents de schizophrénie ou de tout autre trouble psychotique, chez les patients de moins de 18 ans, chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas une méthode de contraception fiable, chez les hommes qui veulent concevoir un enfant et chez les femmes enceintes ou qui allaitent (GEOFFREY G., 2005).

4.3.Posologie et mode d'administration

La dose de ce médicament est déterminée par le patient. Le patient augmente progressivement la dose, au besoin et selon sa tolérance, jusqu'à ce qu'il obtienne un soulagement satisfaisant de la douleur. Pendant le réglage initial de la posologie, des effets indésirables liés à l'intoxication peuvent survenir. Le patient peut s'appuyer sur ces effets pour trouver un schéma posologique satisfaisant. Le patient doit savoir qu'il peut lui falloir une semaine, voire davantage, pour déterminer la dose optimale. Au cours de la prolongation de l'essai clinique de quatre semaines, la posologie médiane de Sativex[®] a été de 5 vaporisations par jour. Les données sur l'administration de plus de 12 vaporisations par jour sont limitées. Chez certains patients, le nombre de vaporisations nécessaire et toléré peut être plus élevé.

4.4. Pharmacologie

Il agit par l'entremise de récepteurs cannabinoïdes donnés, les récepteurs CB₁ et CB₂, et possiblement d'autres récepteurs cannabinoïdes non caractérisés. Son mécanisme d'action exact est inconnu. Les récepteurs CB₁ sont surtout présents dans le système nerveux central, tandis que les récepteurs CB₂ se retrouvent surtout dans les cellules immunitaires. Le THC est un agoniste partiel des récepteurs CB₁ et peut se comporter comme un agoniste ou un antagoniste des récepteurs CB₂.

Il a été administré à plus de 424 sujets pendant les études de prolongation de phase III ouvertes à long terme ayant porté sur divers troubles neurologiques. Au total, 207 patients ont été traités pendant plus de six mois par Sativex[®] et 110 patients ont été traités pendant plus d'un an par Sativex[®].

L'incidence des effets indésirables a été est 89,2 % chez les patients traités par Sativex[®] et de 71 % chez ceux qui prenaient un placebo. Des effets indésirables graves sont survenus chez un patient (0,6 %) traité par Sativex[®] (infection des voies

respiratoires supérieures et détresse respiratoire) mais chez quatre patients (2,5 %) qui prenaient un placebo (infection des voies respiratoires inférieures, septicémie, infection des voies urinaires, appendicite et arthrite).

Les effets indésirables les plus courants ont été les réactions liées au site d'application, suivies des réactions évoquant une intoxication.

Dans la majorité des cas, les réactions liées au site d'application étaient une douleur cuisante légère ou modérée au moment de l'application. De rares cas d'ulcération ont toutefois été observés. Il faut conseiller aux patients qui se plaignent d'une gêne au site d'application de vaporiser le médicament à un endroit différent dans la bouche et de ne pas vaporiser le médicament sur une muqueuse douloureuse ou enflammée. Une inspection régulière de la muqueuse orale est essentielle pendant le traitement au long cours. Si des lésions apparaissent ou si la douleur persiste, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que les lésions ou la douleur disparaissent.

La majorité des patients (70,5 %) traités par Sativex® ont présenté un effet indésirable classé comme une réaction évoquant une intoxication, par rapport à 22,8 % des patients qui prenaient un placebo. Les réactions évoquant une intoxication les plus souvent signalées (chez plus de 2 % des patients) ont été sensation pseudo-ébrieuse, perturbation de la faculté d'attention, étourdissements, somnolence, désorientation, dissociation et humeur euphorique. Ces réactions disparaissent en général rapidement si le traitement est interrompu et peuvent habituellement être prévenues ou réduites au minimum par la suite par une réduction de la dose ou une augmentation de l'intervalle entre les vaporisations.

De légères augmentations de la fréquence du pouls et une hypotension passagère ont été observées après la dose initiale. Des sensations d'évanouissement et, parfois, des évanouissements ont été observés.

Au cours des études à long terme, une humeur dépressive, une dépression et une aggravation de la dépression ont été signalées. Dans un cas, un rapport de causalité entre Sativex® et les idées suicidaires n'a pu être exclu. L'incidence de ces événements est conforme à celle observée chez des patients atteints de sclérose en plaques quand le suivi est de longue durée. Des hallucinations, des accès de paranoïa et d'autres

symptômes psychotiques ont été signalés (GEOFFREY G., 2005).

IV. Législation du cannabis médical dans le monde

La mise en place législative du cannabis médical porte généralement sur trois volets, définissant respectivement les conditions d'accès au cannabis médical, la régulation portant sur la distribution, et celle touchant à la culture et la production de cannabis à des fins médicales.

La plupart des législations mises en place définissent généralement l'éligibilité des patients selon une liste de conditions médicales ou symptômes incluant généralement sclérose en plaque et VIH. Certaines définissent ou supposent la mise en place d'un programme géré par une émanation du gouvernement maintenant une liste de patients autorisés, tandis que d'autres entités gouvernementales ont simplement légalisé l'usage médical, s'en remettant à la simple délivrance d'un certificat par un médecin.

1. Dans l'Union Européenne

En **Allemagne**, le 7 février 2009, la première patiente allemande a pu se procurer du cannabis médical dans une pharmacie. Une telle mesure d'exception concerne à ce jour sept patients. Ces derniers ont en effet obtenu une autorisation spéciale de l'Institut fédéral des produits pharmaceutiques et médicaux (BfArM) les autorisant à acheter en pharmacie du cannabis importé des Pays-Bas où il est cultivé et également commercialisé dans les pharmacies. Les sept patients souffrent de douleurs chroniques, de la sclérose en plaques, du Syndrome de la Tourette et d'autres maladies graves. Le cannabis, présentant une teneur en Δ^9 -THC de 18%, est vendu au prix d'environ 15 euros le gramme, c'est-à-dire quasiment deux fois le prix pratiqué par les pharmacies néerlandaises.

La procédure d'admission reste encore assez laborieuse du fait que les médecins traitants sont tenus à fournir un avis médical complexe justifiant notamment de la nécessité d'obtenir un traitement à base de cannabis.

Dans un récent rapport d'expertise, établi conjointement par le Dr. Lorenz Böllinger, professeur en droit à l'université de Brême, et le Dr. Harald Hans Körner, procureur de Francfort et commentateur réputé de la Loi sur les stupéfiants, les deux auteurs ont indiqué qu'il est indispensable de simplifier la procédure de demande d'autorisation afin de pouvoir répondre adéquatement aux besoins des patients atteints d'une maladie grave (BOLLINGER L. et al, 2009).

À ce jour, 27 patients supplémentaires sont autorisés à utiliser un extrait de cannabis fabriqué à base de ces mêmes plantes.

En **Belgique**, la loi a été modifiée le 2 juin 2003. Cette nouvelle loi, votée le 16 mai 2003, modifie les textes alors en vigueur. Elle précisait certains points, tant pour le consommateur que pour l'instance judiciaire.

Plus d'arrestation ni de procès verbal pour les consommateurs possédant moins de trois grammes de haschisch (résine) mais un « enregistrement policier anonyme ». Une tolérance pour la culture limitée à un plant femelle par consommateur. Mais le tout est assorti d'une interdiction formelle de le faire hors de son arrondissement judiciaire. D'autres notions d'interdiction sont « l'usage problématique », à connotation plus sociale, ou la consommation en présence de mineur.

Le ministre de la Justice en fonction, Marc Verwilghen, n'étant pas d'accord avec cette loi, fait, le jour-même, une nouvelle directive ministérielle, restreignant encore la nouvelle loi et créant un flou juridique car non-avalisée par les Procureurs Généraux.

En 2005, une nouvelle directive sur le cannabis est entrée en application. La directive qui entre en vigueur le 1er février 2005 considère que la détention, par un majeur (plus de 18 ans), de cannabis pour un usage personnel (au maximum trois grammes), ou d'une plante cultivée, doit constituer le degré le plus bas de la politique

des poursuites. Sauf circonstances aggravantes ou trouble à l'ordre public. Malgré cette faible priorité, un procès-verbal sera systématiquement dressé pour toute constatation de détention de cannabis.

En effet, la directive abandonne la notion d'enregistrement anonyme. Si les quantités découvertes sont inférieures à trois grammes, les procès verbaux seront « simplifiés ». Ils seront transmis une fois par mois au parquet. Dans le cadre du PV simplifié, il n'y a pas de saisie du cannabis.

Les circonstances aggravantes sont celles mentionnées à l'article 2 bis de la loi du 24 Février 1921. Les circonstances qui constituent un trouble à l'ordre public sont :

- la détention de cannabis dans un établissement pénitentiaire ou dans une institution de protection de la jeunesse ;
- la détention de cannabis dans un établissement scolaire ou similaire ou dans ses environs immédiats. Il s'agit de lieux où les élèves se rassemblent ou se rencontrent, tel qu'un arrêt de transport en commun ou un parc proche d'une école ;
- la détention ostentatoire de cannabis dans un lieu public ou un endroit accessible au public (p. ex. un hôpital).

Le procureur tiendra compte des circonstances locales et donnera, le cas échéant, des directives plus précises. En vue du maintien adéquat de l'ordre public et en tenant compte de la capacité des services de police, chaque procureur peut diffuser une directive particulière en cas de rassemblement de masse. Cette directive provisoire et spécifique doit viser un événement bien précis et être motivée par les circonstances propres à cet événement (p. ex. un festival de rock) (SERVICE PUBLIC FEDERAL JUSTICE, 2005).

En **Espagne**, depuis la fin des années 1990 et le début des années 2000, le cannabis médical a subi un processus de dépénalisation puis de légalisation progressive. Le parlement de la région de Catalogne est le premier en Espagne à avoir voté à l'unanimité en 2001 la légalisation du cannabis médical, il est rapidement suivi des parlements d' Aragon et des Baléares.

Le Code pénal espagnol interdit la vente de cannabis mais il n'en interdit pas la consommation. Jusqu'au début des années 2000, le Code pénal ne faisait pas de distinction entre cannabis thérapeutique et cannabis récréatif, cependant plusieurs décisions de justice montrent que cette distinction est de plus en plus prise en compte par les juges. À partir de 2006, la vente de graine est légalisée, la possession ou la consommation est toujours interdite dans les lieux publics mais autorisée dans les lieux privés. De plus, la culture de plants de cannabis est désormais autorisée dans un lieu privé (AUGER V., 2009).

Aux **Pays Bas**, l'usage et la revente de cannabis sont règlementés mais non légalisés ; il peut être acheté dans les coffeeshops, des magasins ayant une licence spéciale pour ce commerce. Concernant la possession, il existe une tolérance jusqu'à cinq grammes.

La loi n'interdit pas la consommation. La consommation dans les endroits privés est tolérée. Celle dans les lieux publics est soumise à une réglementation plus stricte : pas de trouble à l'ordre public, pas de consommation en présence de mineurs (écoles, transports publics). De plus, les maires peuvent prendre des arrêtés interdisant la consommation de produits stupéfiants dans la rue.

Concernant le cannabis médical, les pharmacies hollandaises distribuent depuis 2003 du Cannabis Médical (produits pharmaceutiques sous forme végétale) sur ordonnance , en plus du Marinol® et du Cesamet®.

Les 3 qualités thérapeutiques produites par la Société Bedrocan et distribuées dans les pharmacies sont:

- Bedrocan (18% de THC et 0,8% de cannabidiol)
- Bediol (6% de THC et 7,5% de cannabidiol)
- Bedrobinol (13% de THC et 0,2% cannabidiol)

Le Bureau du Cannabis Médicinal, qui dépend directement du Ministère de la Santé et des Sports Hollandais, est en charge d'assurer le contrôle de la distribution de ces nouveaux médicaments.

En 2003, le Bureau Médical du Cannabis commença à fournir légalement les pharmacies en marijuana. Dès la première année, il apparut clairement que le cannabis gouvernemental se vendait mal. Au lieu des deux cents à quatre cents kilos prévu, les ventes atteignaient à peine soixante dix kilos. En 2008, ce chiffre est passé à cent vingt kilos. La mauvaise vente du cannabis médical en pharmacie a plusieurs causes. Les médecins préfèrent en général prescrire un médicament synthétique plutôt qu'une plante. De plus, le gouvernement hollandais ne reconnaît l'utilisation médicale du cannabis que pour le SIDA, le syndrome de la Tourette et le cancer en phase terminale. Enfin le produit coûte cher, du fait des exigences officielles. La plupart des patients préfèrent donc le cultiver eux-même ou acheter le cannabis de leur choix dans un coffeeshop.

Concernant la culture, celle-ci est autorisée jusqu'à cinq plants par personne et est considérée à titre de consommation personnelle. Au-delà, l'amende est de vingt-cinq euros par pied (MICHKA, 2009).

En **France**, les lois concernant les drogues interdisent le cannabis depuis 1925 (Convention de Genève / Convention de l'ONU 1961). Celui-ci a été retiré de la pharmacopée française depuis 1953. Sa prohibition n'a pas évolué depuis. Son usage, importation, vente, transport et production sont strictement interdits par la loi. Ainsi, le cannabis, ainsi que ses dérivés à base de cannabinoïdes (naturels ou de synthèse), ne sont pas autorisés pour usage médical en France.

Néanmoins depuis 1999, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSPS) a autorité pour délivrer des autorisations nominatives ou de cohorte ATU (Autorisation temporaire d'utilisation) pour tous produits de santé. Les ATU concernent les produits de santé qui ne sont pas autorisés sur le marché français. En 2008, les ATU concernant les cannabinoïdes n'ont été délivrées que pour le Marinol® (dronabinol).

En mai 2001, la cour administrative de Paris a rejeté la demande du MLC (Mouvement pour la Légalisation Contrôlée) concernant l'importation de 10 kg de cannabis pour le soulagement des douleurs de 10 patients souffrant de maladies incurables. Les arguments du refus étaient l'incompatibilité avec la convention de

l'ONU de 1961 et l'impossibilité du MLC de contrôler scientifiquement et administrativement l'usage médical du cannabis (IACM, 2001).

En septembre 2002, un patient de 50 ans, atteint du SIDA depuis 17 ans, a été condamné à 10 mois de prison avec sursis pour avoir fait pousser 34 plants de cannabis.

La consommation française de médicaments est l'une des plus élevées au monde; pourtant, la France demeure l'un des pays les plus fermés à l'utilisation médicale du cannabis. La prescription de médicaments brevetés à base de cannabinoïdes, autorisés dans certains pays, se heurte à de nombreux obstacles.

Tout d'abord, les partisans du cannabis thérapeutique sont aussi en faveur d'une autre politique en matière de cannabis récréatif, ce qui fait naître le soupçon d'instrumentalisation. Deuxième difficulté : la forme fumable est celle qui produit les effets les plus rapides, mais c'est aussi celle qui présente la toxicité la plus avérée. Il est alors difficile de convaincre les médecins de l'acceptabilité d'un médicament sous forme fumable. Il existe certes des alternatives sous la forme de décoctions, de teinture mère ou de cannabis consommé par vaporisation, mais la forme fumable reste prédominante.

Autre problème : comment éviter aux personnes qui ne sont pas des usagers récréatifs un effet secondaire, l'effet psychoactif, précisément recherché par les consommateurs de cannabis comme "drogues". L'accès au produit lui-même pose des problèmes insolubles à celles et à ceux qui ne sont pas des usagers récréatifs et qui n'ont pas de moyens de s'en procurer sur le marché clandestin. Enfin il manque des études contrôlées sur les indications du cannabis, les doses et les formes galéniques.

Voyons ce qu'il est en est lorsqu'un médicament est mis sur le marché en France. Il dispose alors de ce qu'on appelle une autorisation de mise sur le marché (AMM). Cette AMM fixe en particulier les indications et contre-indications, ainsi que les posologies recommandées (LEBEAU B., 2009).

Il existe un autre dispositif beaucoup moins connu car il concerne presque exclusivement les médecins hospitaliers qui utilisent des médicaments nouveaux dans le cadre d'essais cliniques. Il arrive que certaines molécules fassent preuve d'une réelle efficacité. Dans ce cas l'AFSSAPS délivre une autorisation temporaire d'utilisation. Il en existe deux sortes :

- ATU de "cohorte" qui permet de prescrire le médicament à un nombre préalablement défini de patients et pour une ou plusieurs indications données,
- ATU "nominative" qui n'est valide que pour un patient donné après examen du dossier par l'AFSSAPS.

C'est de cette dernière catégorie plus restrictive, que relève le dronabinol (Marinol®), THC de synthèse sous forme de capsules. Le Sativex® et le Cannador® ne sont, de fait pas disponible en France.

Situation au regard des ATU :

Depuis 2001, 74 ATU nominatives pour le dronabinol ont été délivrées. Le nombre de ces ATU a doublé de 2001 à 2002. Depuis 2003, il diminue chaque année.

Les ATU pour le dronabinol ont été délivrées pour les conditions suivantes :

- Douleurs résistantes aux traitements standards (41)
- Affections inflammatoires du système nerveux (12)
- Maladie d'Unverricht-lundborg (8)
- Appétit / nausées (7)
- Syndrome de Tourette (3)
- Dystonie résistante aux traitements standards (8)
- Douleurs Paroxystiques (1)
 - Total (74)

20 ATU ont été refusées pour les conditions suivantes :

- Douleurs résistantes aux traitements standards (12)
- Spasticité secondaire due à sclérose multiple (3)

- Para parésie spastique douloureuse (3)
- Appétit / Nausées (1)
- Douleurs chroniques (1)

Depuis 2001, toutes les ATU demandées pour le Sativex® (8) ont été refusées (MICHKA, 2009).

2. En Suisse

Le Conseil National, la chambre basse du parlement helvétique, débat d'une initiative parlementaire de la Commission de la sécurité sociale et de la santé publique du Conseil national du 4 mai 2006. Le parlement suisse a accepté le 20 décembre le paragraphe de la proposition qui vise à introduire les cannabinoïdes dans la pharmacopée officielle. Le débat a été interrompu et la loi n'est pas encore votée. Si elle l'est, elle devra être débattue par le Conseil des États. En cas d'accord, la loi sera soumise au référendum facultatif. Il est écrit dans cette initiative que « La loi sur les stupéfiants doit faire l'objet d'une révision partielle de sorte que les éléments du texte rejeté le 14 juin 2004, et qui sont susceptibles de rallier une majorité de voix favorables (notamment la politique des quatre piliers, la prévention et la thérapie, la protection de la jeunesse et les tâches de la Confédération) soient rapidement ancrés dans la loi. En outre, la problématique du cannabis doit être examinée compte tenu des initiatives parlementaires en suspens, et des propositions doivent être élaborées. ».

Dans son projet, la commission propose, entre autres, « de rendre possible l'application médicale limitée de stupéfiants à effet de type cannabique sur autorisation exceptionnelle de l'Office fédéral de la santé publique. Parallèlement, la substance doit pouvoir être soumise au régime de l'Institut suisse des produits thérapeutiques (ISPT) applicable aux médicaments dès le moment où le stupéfiant correspondant est introduit en tant que principe actif dans un médicament autorisé par l'ISPT. Les médecins pourraient ensuite prescrire le médicament en question pour les indications autorisées.»(CSSS-N, 2006).

En 2008, les électeurs Suisse ont rejeté par référendum une initiative destinée à la légalisation de la culture et la possession de cannabis. 36,8% des électeurs ont voté en faveur de cette initiative et 63,2 % contre. Un amendement de la loi sur les narcotiques a été accepté à une large majorité (68%). Elle doit entre autres faciliter l'usage du dronabinol.

3. Aux États-Unis

Le cannabis médical a fait l'objet de législations dans plusieurs États américains à partir des années 1990.

En Californie, la Proposition 215, baptisée *Compassionate Use Act*, est approuvée par les électeurs de l'État aux élections de novembre 1996, entérinant la légalisation du cannabis médical le jour suivant. La nouvelle loi californienne, la première du genre aux États-Unis, dépénalise la possession, l'usage et la culture de cannabis pour les patients possédant une recommandation «écrite ou orale» de leur médecin. Parmi les conditions jugées éligibles par la loi sont listées arthrite, cachexie, cancer, douleurs chroniques, SIDA, épilepsie, migraines et sclérose en plaque. La loi ne précise pas de limite sur les quantités que les patients éligibles peuvent posséder ou cultiver.

La loi californienne est en contradiction directe avec la législation nationale en matière de stupéfiants, et en janvier 1998, le gouvernement fédéral poursuit en justice la Coopérative des acheteurs de cannabis d'Oakland (OCBC), demandant l'interdiction de la distribution de cannabis aux patients. La cour du district rend un jugement en faveur du gouvernement fédéral, et l'OCBC est fermée temporairement. Le jugement est interjeté devant la Cour d'appel des États-Unis pour le neuvième circuit, qui infirme la décision précédente, invoquant la « nécessité médicale » mise en avant par la défense. En mai 2001 cependant, la Cour suprême des États-Unis infirme cette décision par un vote de 5 contre 3 (OCBC, 2001).

En Octobre 2003, le corps législatif californien adopte un amendement émanant du Sénat californien, S.B. 240, entrant en vigueur le 1er Janvier 2004, et imposant des limites sur les quantités autorisées. Les patients éligibles ne peuvent ainsi posséder

plus de 30g de cannabis séché et/ou six plantes adultes de cannabis, mais des dérogations sont possibles sur certificat médical.

Plusieurs producteurs et dispensaires californiens de cannabis à usage médical ont fait l'objet de descentes et d'arrestations par la Drug Enforcement Administration (GLAZER A., 2007). Le rythme de ce type d'opérations au cours des dernières années suggère toutefois que les autorités fédérales concentrent désormais leur efforts sur les organisations et individus soupçonnés d'être trop laxiste dans leur distribution, d'avoir des liens avec le crime organisé ou d'effectuer des profits jugés excessifs ou potentiellement illégaux. Plusieurs opérations ont été effectuées par la DEA en collaboration avec l'Internal Revenue Service, le service fiscal fédéral.

Les critiques de la Proposition 215, parmi lesquels l'Organisation nationale pour la réforme des lois sur la marijuana (*National Organization for the Reform of Marijuana Laws*, ou *NORM*), qui milite pour la légalisation du cannabis aux États-Unis, arguent que le texte de loi reste trop vague quant à la production du cannabis à usage médical, et aux bénéfices que peuvent réaliser les producteurs et dispensaires, laissant les juridictions des comtés définir leurs propres standards. La DEA estime notamment que des « narcotrafiquants à grande envergure se cachent derrière et invoquent la Proposition 215 » comme défense (USDEA, 2009).

Les électeurs de l'Oregon approuvent une loi légalisant le cannabis médical en novembre 1998, l'*Oregon Medical Marijuana Act*. Le programme est géré par le Programme de marijuana médicale de l'Oregon au sein de la Division de santé publique de l'État, et distribue des cartes d'identité aux membres acceptés par le programme. Début 2007, près de 13 000 cartes avaient été distribuées. La quasi-totalité des patients bénéficiant du programme déclarent souffrir de « douleurs sévères » et près de 2500 de « nausées ». Les autres conditions invoquées sont épilepsie, SIDA, cancer, cachexie, glaucome et tremblements dus à la maladie d'Alzheimer (OMMP, 2008).

L'État voisin de Washington se dote d'une loi similaire aux mêmes élections de novembre 1998, légalisant l'usage, la possession et la culture de cannabis pour les patients munis d'un certificat médical. Les conditions éligibles sont les suivantes : cachexie, cancer, HIV ou sida, épilepsie, glaucome chronique, douleurs autrement intraitables et sclérose en plaques.

Toujours à la même date, l'usage médical de cannabis est également entériné par 58% des électeurs de l'Alaska en novembre 1998, et entré en vigueur le 4 mars 1999. La loi légalise la possession, la culture et l'usage de cannabis pour les patients ayant reçu un certificat d'un médecin confirmant qu'ils peuvent bénéficier de l'usage médical de cannabis. Les conditions et symptômes éligibles sont les suivants : cachexie, cancer, douleurs chroniques, épilepsie et autres conditions caractérisées par des spasmes, glaucome chronique, SIDA, sclérose en plaques et nausées. L'état maintient une liste confidentielle des patients à qui sont attribués une carte d'identité. 200 cartes auraient été distribuées.

L'État du Maine adopte une loi similaire en 1999 suite à un vote populaire, et en 2000 c'est le tour du Colorado, de Hawaï et du Nevada. En 2003, une loi au Maryland permet à un individu arrêté pour possession de cannabis de prouver une nécessité médicale, qui, si elle est reconnue par la cour, n'entraîne qu'une amende maximale de 100 dollars. Les électeurs du Montana et le Vermont approuvent la légalisation du cannabis médical en 2004, et en 2006 et l'État de Rhode Island entérine *The Edward O. Hawkins and Thomas C. Slater Medical Marijuana Act* qui légalise l'usage médical du cannabis à travers un programme géré par les services rhode-islandais. En 2008, le Michigan devient le 13ème Etat Américain à reconnaître l'usage médical du cannabis.

L'usage médical du cannabis reste sujet à polémique aux Etats-Unis, où les instances fédérales continuent à maintenir leur opposition à tout usage thérapeutique de la substance malgré plusieurs amendements déposés notamment par Maurice Hinchey. La Food and Drug Administration a publié en avril 2006 un communiqué rappelant qu'elle n'a pas approuvé le cannabis comme médicament, et qu'une « évaluation » effectuée par plusieurs agences gouvernementales a conclu qu'« aucune étude scientifique solide n'a soutenu l'usage de cannabis comme traitement thérapeutique aux États-Unis » (The Associated Press, 2008).

L'*American Medical Association*, tout en recommandant le maintien du cannabis parmi les substances contrôlées, en appelle à des études rigoureuses sur l'usage de la substance et d'autres cannabinoïdes pour le traitement de patients.

4. Au Canada

La marijuana n'est pas approuvée comme produit thérapeutique au Canada ni ailleurs dans le monde. L'innocuité et l'utilité de la marijuana à des fins médicales n'ont pas encore été établies clairement et scientifiquement. Le Canada s'est toutefois doté d'un programme qui permet aux personnes souffrant de maladies graves et vivant au Canada de posséder de la marijuana pour leur usage personnel à des fins médicales. Aux termes du *Règlement sur l'accès à la marijuana à des fins médicales* (RAMM), certaines personnes sont autorisées à avoir en leur possession certaines quantités de marijuana, et à en cultiver (ou à désigner quelqu'un pour le faire à leur place). L'autorisation de posséder de la marijuana à des fins médicales en vertu du RAMM ne sera accordée que si le demandeur a reçu l'aval d'un professionnel de la santé.

Le Règlement décrit deux catégories de personnes pouvant présenter une demande de possession de marijuana à des fins médicales.

Catégorie 1 : Cette catégorie concerne les demandeurs atteints d'une maladie en phase terminale ou ceux dont les symptômes sont reliés aux conditions médicales énumérées en annexe du Règlement, notamment :

- **Sclérose en plaques** - douleur aiguë et/ou spasmes musculaires persistants ;
- **Lésion de la moelle épinière** - douleur aiguë et/ou spasmes musculaires persistants ;
- **Maladie de la moelle épinière** - douleur aiguë et/ou spasmes musculaires persistants ;
- **Cancer** - douleur aiguë, cachexie, anorexie, perte de poids et/ou nausées violentes ;
- **Sida/infection au VIH** - douleur aiguë, cachexie, anorexie, perte de poids et/ou nausées violentes;
- **Formes graves d'arthrite** - douleur aiguë ;

- **Épilepsie** - convulsions.

Les demandeurs doivent fournir une déclaration d'un médecin appuyant leur demande.

Catégorie 2 : Cette catégorie touche les demandeurs qui présentent des symptômes pathologiques graves autres que ceux décrits dans la catégorie 1. Pour la catégorie 2, les demandeurs qui présentent ces symptômes graves peuvent faire une demande de possession de marijuana séchée à des fins médicales, si le médecin spécialiste confirme le diagnostic et que les traitements conventionnels ont échoué ou sont considérés inadéquats pour soulager les symptômes de la condition médicale. Il est entendu qu'une évaluation par un spécialiste est requise. Le spécialiste peut signer la déclaration médicale, mais elle peut aussi être signée par le médecin traitant non spécialiste (SANTÉ CANADA, 2005).

Partie 4 – Recommandation quant au traitement proposé à la marijuana	
<p>1. Je recommande :</p> <p>a. une posologie journalière de marijuana séchée de <input type="text"/> grammes (si plus de 5 grammes, vous devez aussi compléter la section 2 ci-dessous); et</p> <p>b. le mode d'administration et la forme posologique suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhalation : <input type="checkbox"/> cigarette <input type="checkbox"/> vaporisateur <input type="checkbox"/> Autre, Préciser : <input type="text"/> • Oral : <input type="checkbox"/> thé <input type="checkbox"/> aliments <input type="checkbox"/> Autre, Préciser : <input type="text"/> • Autre, Préciser : <input type="text"/> 	
<p>2. Si la posologie journalière est supérieure à 5 grammes, je déclare ce qui suit :</p> <p>a. J'ai évalué les risques que représenterait l'administration de cette posologie élevée de marijuana, pour les systèmes cardio-vasculaire, pulmonaire et immunitaire du demandeur et les aptitudes psychomotrices de celui-ci, de même que la dépendance possible à la drogue.</p> <p>b. D'après mon opinion médicale, que les avantages que le demandeur retirerait de l'usage de la marijuana, selon la posologie recommandée, l'emportent sur les risques que représenterait l'administration de cette posologie, y compris ceux associés à son usage à long terme.</p>	

Prescription de marijuana

CONCLUSION

La douleur est une impression anormale et pénible reçue par une partie vivante et perçue par le cerveau. C'est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à un dommage tissulaire présent ou potentiel ou décrit en termes d'un tel dommage. Actuellement beaucoup de traitements sont disponibles sur le marché et pourtant beaucoup d' anti-douleurs « classiques » ont des effets secondaires souvent gênants pour le patient et parfois même demeurent insuffisants.

Récemment d'importants progrès ont bouleversé les connaissances de la pharmacologie des dérivés cannabinoïdes. Les constituants psychoactifs du *Cannabis sativa* ont été isolés, des cannabinoïdes synthétiques ont été développés et un système endocannabinoïde a été identifié ainsi que les récepteurs et les ligands qui le constituent. Les données recueillies en laboratoire et les témoignages cliniques sont très fortement en faveur des propriétés analgésiques des cannabinoïdes sur les douleurs inflammatoires et neuropathiques. Des sites d'action analgésique ont été mis en évidence dans le cerveau, la moelle épinière et à la périphérie avec pour ces deux dernières localisations la perspective de dissocier les effets analgésiques des effets psychotropes.

Des essais cliniques sont aujourd'hui nécessaires pour évaluer la place des dérivés cannabinoïdes en pratique clinique ; ceci toutefois à condition de disposer de cannabinoïdes présentant un ratio biodisponibilité / effet thérapeutique satisfaisant.

BIBLIOGRAPHIE

- ADAAM Référentiel. Conférence de consensus organisée par la Société Française d'Anesthésie et Réanimation 1997. [en ligne]. Site disponible sur :

http://www.alrf.asso.fr/site/analgesie/fich_tech/referentiel_adaam_1.pdf (page consultée le 20/03/2010)

- AFSSAPS. Fin de réévaluation européenne - Retrait progressif de l'association dextropropoxyphène / paracétamol – Communiqué.[en ligne]. Site visible sur :

<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiques-Points-presse/Fin-de-reevaluation-europeenne-Retrait-progressif-de-l-association-dextropropoxyphene-paracetamol-Communiqu> (page consultée le 11/12/2009)

- ALLIAZ, Dr BOUREAU, Dr BROCOQ et al. Aspects psychologiques de la douleur chronique.[en ligne] Institut UPSA de la douleur. 2003. Site disponible sur :

http://www.institut-upsa-douleur.org/fr-FR/id-303/Aspects_psychologiques_de_la_douleur_chronique.igwsc
(page consultée le 16/01/2010)

- AUBRUN F., AVENGOZAR C., BARBIER G. et al. Douleur et aspects médico-légaux.[en ligne].Édition 2009. Institut UPSA . Site disponible sur :

http://www.institut-upsa-douleur.org/fr.FR/id303/Aspects_psychologiques_de_la_douleur_chronique.igwsc
(page consultée le 10/03/10)

- AUDEVAL Christelle. Cannabis et Thérapeutique : mise au point. Thèse de doctorat en pharmacie. Limoges. Université de Limoges, 2003, 121 p.

- AUGER V. L'Europe et la drogue. Avenue de l'Europe reportage. Janvier 2009.

- BASQUIN Faustine. Cannabis et effet sur le comportement. Thèse de doctorat en pharmacie. Limoges. Université de Limoges, 2006, 98p.

- BEAULIEU P. Effects of nabilone, a synthetic cannabinoid, on postoperative pain. *Canadian Journal of Anaesthesia*. Août 2006. Volume 53(8). 75p.

- BEAULIEU P. Pharmacologie de la douleur. Les presses de l'université de Montréal, 2006. 593p.

- BEAULIEU P., RICE A.S.C. Pharmacologie des dérivés cannabinoïdes : applications au traitement de la douleur. *Annales Françaises d'anesthésie et de réanimation*. Vol21, n°6. Edition Elsevier. 2002, p493-508.

- BERNATCHEZ K., PHARM B. Bulletin d'information, Centre Hospitalier Universitaire de Québec. [en ligne]. La place des cannabinoïdes dans le soulagement de la douleur. Centre d'information sur le médicament, vol 4, numéro 2, 2005. Site disponible sur : <http://www.ciminfo.org/bulletin/2005-Vol4-bul2.pdf> (page consultée le 21/06/2010)

- BESSON J.M., BOCCARD E., BOUREAU F. et al. Pratique du traitement de la douleur. [en ligne]. Institut UPSA de la douleur, 2006. Site disponible sur : http://www.institut-upsa-douleur.org/Protected/UserFiles/IgwIudV5/Resources/Document/ouvrages/Pratique_du_traitement_douleur/pratique_douleur.pdf (Page consultée le 10/02/2010).

- BINOCHE T., MARTINEAU C. Guide pratique du traitement de la douleur. MédiGuide Masson 2ème édition. 2005, 368p.

- BOLLINGER L., KORNER H.H. [en ligne]. Cannabis en pharmacie ? possible depuis peu en Allemagne. 14 février 2009. Site disponible sur http://www.lepost.fr/article/2009/02/21/1432193_acheter-du-cannabis-en-pharmacie-c-est-possible-en-allemande-depuis-peu.html (page consultée le 15/06/2010)

- BRASSEUR L., CHAUVIN M., GUILBAUD G. Douleurs, bases fondamentales, pharmacologie, douleurs aiguës, douleurs chroniques, thérapeutiques. Maloine, 1997. 815p.

- BUGGY D.J., TOOGOOD L., MARIC S., SHARPE P., LAMBERT D.G., ROWBOTHAM D.J. Lack of analgesic efficacy of oral delta-9-tetrahydrocannabinol in postoperative pain. Pain. Nov 2003. volume 106.72p.

- CNEUD (Collège National de l'Enseignement Universitaire de la douleur), CNMD (Collège National des Médecins de la Douleur), SFAP (Société Française d'Accompagnement de soins Palliatifs). Douleurs aiguës, douleurs chroniques, soins palliatifs. Paris : Medline ed. Modules medline n°6.2001, 435p.

- COLLEGE des ENSEIGNANTS de NEUROLOGIE. Référentiel national. Bases neurophysiologiques et évaluation de la douleur aiguë et d'une douleur chronique, thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses. Août 2002, 17p.

- COLLIN C., DAVIES P., MUTIBOKO I., RATCLIFFE S. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. European Journal of Neurologie. Mars 2007. Numéro 14. p290.

- CSSS-N. Rapport de la Commission de la sécurité sociale et de la santé publique du Conseil national. Révision partielle de la loi sur les stupéfiants. [en ligne]. Mai 2006. Site disponible sur : <http://www.admin.ch/ch/f/ff/2006/8141.pdf> (page consultée le 15/07/2010)

- DESPOUY Odile. Histoire des conceptions et des traitements de la douleur dans le monde occidental de l'antiquité gréco-romaine jusqu'à la fin du XIX^e siècle. Thèse de médecine, Université Paul Sabatier, Toulouse, 1998.

- DESROCHE J., BEAULIEU P. Système cannabinoïde et douleur : quelle place en thérapeutique?. [en ligne].Revue médicale Suisse N°162, 16 Juin 2008. Site disponible sur :<http://revue.medhyg.ch/article.php3?sid=33332> (page consultée le 15/04/2010)

- DEVANE W.A., HANUS L., BREUER A., PERTWEE R.G., STEVENSON L.A., GRIFFIN G., GIBSON D., MANDELBAUM A., ETINGER A., MECHOULAM R. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. Science. 1992. 258(5090):1946-9.

- DI MARZO V., BREIVOGEL C.S., TAO Q., BRIDGEN D.T., RAZDAN R.K, ZIMMER A., MARTIN B.R. Levels, metabolism, and pharmacological activity of anandamide in CB(1) cannabinoid receptor knockout mice: evidence for non-CB(1), non-CB(2) receptor-mediated actions of anandamide in mouse brain. Journal of Neurochemistry. 2000; 75(6):2434-44.

- DRUG REFERENCE. Marinol capsules. 2005. [en ligne]. Site disponible sur http://www.theodora.com/drugs/marinol_capsules_unimed.html (page consultée le 11/06/2010)

- ELLIS R.J., TOPEROFF W., VAIDA F., VAN DEN BRANDE G., GONZALES J., GOUAUX B., BENTLEY H., ATKINSON J.H. Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. Neuropsychopharmacology. Février 2009. Volume 34. p80-672.

- EUREKASANTE VIDAL. Les médicaments des douleurs intenses. [en ligne]. Août 2010. Site visible sur : <http://www.eurekasante.fr/maladies/douleurs-fievres/prise-charge-douleur.html?pb=douleurs-intenses> (page consultée le 20/03/2010)

- FAVRAUD S. Douleur cancéreuse et la prise en charge. Thèse de doctorat en pharmacie. Limoges. Université de Limoges, 2010, 132p.

- FRANK B., SERPELL M.G., HUGHES J., MATTHEWS J.N., KAPUR D.
Comparison of analgesic effects and patient tolerability of nabilone and dihydrocodeine for chronic neuropathic pain: randomised, crossover, double blind study. BMJ. Janvier 2008. Numéro 26. P199-201.

- GEOFFREY G. Santé Canada.[en ligne]. Sativex : lettre aux professionnels de la santé. Avril 2005. Site disponible sur :
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/prodpharma/notices-avis/conditions/sativex_dhcpl_lapds_091289-fra.php (page consultée le 20/06/2010)

- GLAZER A. Proliferation of Calif. marijuana clinics prompts DEA crackdown.Associated Press Writer.[en ligne]. Mars 2007. Site disponible sur :<http://wikiwix.com/cache/?url=http://sfgate.com/cgi-bin/article.cgi?f=/n/a/2007/03/10/state/n094728S65.DTL&title=%C2%AB%C2%A0Proliferation%20of%20Calif.%20marijuana%20clinics%20prompts%20DEA%20crackdown%C2%A0%C2%BB> (page consultée le 20/06/2010)

- GROTENHERMEN Franjo. Les cannabinoïdes et le système des endocannabinoïdes. Cannabinoïdes. 2006.p 10-15 (version française).

- HAZEKAMP A. Cannabis : extracting the medicine.[en ligne]. Université de Leiden.2007 . Site disponible sur :
<https://openaccess.leidenuniv.nl/dspace/bitstream/1887/12297/1/Thesis.pdf>
(page consultée le 12/07/2010)

- HOHMAN A., SUPLITA R. Endocannabinoid mechanisms of pain modulation. The AAPS Journal, vol8, number 4, publié le 17 Novembre 2006.

- HOLDCROFT A., MAZE A., DORE C., TEBBS S., THOMPSON S. A multicenter dose-escalation study of the analgesic and adverse effects of an oral cannabis extract (Cannador) for postoperative pain management. The journal of Anesthesiology. Mai 2006 - Volume 104, Numéro 5. 1040-1046p.

- HUESTIS M.A., HENNINGFIELD J.E., CONE E.J. Blood cannabinoids. II. Models for the prediction of time of marijuana exposure from plasma concentrations of delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) and 11-nor-9-carboxy-delta 9-tetrahydrocannabinol (THCCOOH). Journal of Analytical Toxicology. 1992 Sep-Oct;16(5): 90-283p.

- IACM : International Association for Cannabis as Medecine. [en ligne]. Bulletin du 20 Mai 2006. Site disponible sur : http://www.cannabis-med.org/french/bulletin/ww_fr_db_cannabis_artikel.php?id=159 (page consultée le 06/06/2010)

- IACM : International Association for Cannabis as Medecine. [en ligne]. Bulletin du 3 Décembre 2009. Site disponible sur : <http://www.cannabis-med.org/index.php?tpl=page&id=43&lng=en#French> (page consultée le 20/06/2010)

- IACM : International Association for Cannabis as Medecine. France : l'usage du cannabis médical devant les tribunaux. [en ligne]. Bulletin du 19 Mai 2001. Site disponible sur : http://www.cannabis-med.org/french/bulletin/ww_fr_db_cannabis_artikel.php?id=38#2 (page consultée le 20/06/2010)

- IACM : Internationnal Association for Cannabinoid Medicines. [en ligne]. Bulletin du 7 Février 2009. Des cannabinoïdes synthétiques présents sur le marché illégal de la drogue. Site disponible sur : http://www.cannabis-med.org/french/bulletin/ww_fr_db_cannabis_artikel.php?id=228 (page consultée le 25/05/2010)

- INSERM, Expertise Collective Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. Cannabis : quels effets sur le comportement et la santé?. Edition Inserm, 2001. p10-36, p148-169.

- JAIN A.K., RYAN J.R., McMAHON F.G. Evaluation of intramuscular levonantradol and placebo in acute postoperative pain. Journal of Clinical Pharmacology. 1981 Aug-Sep. Volume 21(8-9 Suppl). p320-326.

- JOHNSON J.R., BURNELL-NUGENT M., LOSSIGNOL D., GANAE-MOTAN E.D., POTTS R., FALLON M.T. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *Journal of Pain and Symptom Management*. Novembre 2009. Numéro 39. p79-167.
- LARONCHE M. Le cannabis, une drogue aux vertus thérapeutiques. *Le Monde*. Décembre 2009.
- LEBEAU Bertrand. Français, encore un effort pour le cannabis thérapeutique. *In Cannabis médical : du chanvre indien au THC de synthèse*. Mama editions, janvier 2009, p43-48.
- LICHTMAN A.H., MARTIN B.R. Cannabinoid-induced antinociception is mediated by $\alpha 2$ noradrenergic mechanism. *Brain Research*. 1991. 309-314p.
- LORIN F. La douleur dans la Grèce antique. *Douleur et Analgésie*, Edition Médecine et Hygiène, Genève. 2005, vol. 18. p9-11.
- MANN C. Neurophysiologie de la douleur. [en ligne]. MID soins palliatifs Item 65, CHU Montpellier, 2006. Site visible sur : <http://storage.canalblog.com/78/47/693505/50424476.pdf> (page consultée le 03/03/2010)
- MARCHAND S. Le phénomène de la douleur : comprendre pour soigner. Masson, 2ème Edition, 2009. 378p.
- MARCHAND S.. Pharmacologie de la douleur. *In* : Chapitre 1 : neurophysiologie de la douleur Sous la direction de BEAULIEU P. Les presses de l'Université de Montréal, 2006. p5-31.
- MARZO, MELCK, BISOGNO, DE PETROCELLIS. Endocannabinoids: endogenous cannabinoids receptor ligands with neuromodulatory action. *Trends Neuroscience*. 1998. p21, p521-528.

- MECHOULAM R., BEN-SHABAT S., HANUS L., LIGUMSKI M. et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochemistry Pharmacology*. 1995. Volume 29. p83-90.

- MICHKA, CERVANTES R., Pr JANSEN A. et al. Cannabis médical : du chanvre indien au THC de synthèse. Mama édition, 2009. 265p.

- NOYES R., BRUNK S.F., AVERY D.A., et al. The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. *Clinical Pharmacological Therapeutic*. Juillet 1975. Numéro 18. p9-84.

- NURMIKKO T.J., SERPELL M.G., HOGGART B., TOOMEY P.J., MORLION B.J., HAINES D. Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain*. Décembre 2007. Numéro 15. 210p.

- OCBC : OAKLAND CANNABIS BUYERS' COOPERATIVE *et al.* Certiorari to the united states court of appeals for the ninth circuit. [en ligne]. Mai 2001. Site disponible sur : <http://caselaw.lp.findlaw.com/cgi-bin/getcase.pl?court=US&navby=case&vol=000&invol=00-151> (page consultée le 15/08/2010)

- OEDT : Observatoire européen des drogues et toxicomanie. [en ligne]. Cannabinoïdes synthétiques et « Spice ». 2009. Site disponible sur : <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cannabinoids/fr> (page consultée le 20/08/2010)

- OFDT. Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies. [en ligne]. Le marché du cannabis en France. 2006. Site disponible sur : <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/cdemarch.pdf> (page consultée le 08/05/2010)

- OFDT. Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies.[en ligne] Cannabis : données essentielles. 2007. Site disponible sur : <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/cdecomp.pdf> (page consultée le 22/03/2010)

- OMMP : Oregon Medical Marijuana Program. Statistics. [en ligne]. Janvier 2001. Site disponible sur :<http://www.oregon.gov/DHS/ph/ommp/data.shtml> (page consultée le 10/08/2010)

- PEREZ-REYES M., TIMMONS M.C., DAVIS K.H., WALL E.M. A comparison of the pharmacological activity in man of intravenously administered delta9-tetrahydrocannabinol, cannabiniol, and cannabidiol - *Experienta* 29 (novembre 1973) : p1368-1369 .

- PEREZ-REYES M., TIMMONS MC., DAVIS KH, WALL EM. A comparison of the pharmacological activity in man of intravenously administered delta9-tetrahydrocannabinol, cannabiniol, and cannabidiol - *Experienta* 29 (novembre 1973) : 1368-1369.

- PERTWEE R.G. Cannabinoid receptors and pain. *Progress in Neurobiology*. 2001. 569-611p.

- QUENEAU Patrice. *Le médecin, le malade et la douleur*. Paris Masson, 4ème Ed, 2004. 616p.

- RAFT D., GREGG J., GHIA J., HARRIS L. Effects of intravenous tetrahydrocannabinol on experimental and surgical pain. Psychological correlates of the analgesic response. *Clinical Pharmacology Therapeutic*. Janv 1977. Volume 21. p26-33.

- REY R. *Histoire de la douleur. La découverte « poche »* Paris, 1993, 414p.

- RICHARD D. Médicaments de la famille des cannabinoïdes actuellement disponible. *In Cannabis médicale : du chanvre indien au THC de synthèse*. Mama édition. 2009.62p.

- RICHARD D., SENON J.L. Cannabis : revue bibliographique générale. Revue Toxibase n°1 , 1995. [en ligne]. Site disponible sur : http://www.toxibase.org/pdf/revue/dossier_cannabis_1995.pdf (page consultée le 26/03/2010)

- RICHARD Denis, SENON Jean-Louis. Le Cannabis. 4è éditions- Presses Universitaires de France. Février 2002. p7-11, p28-44.

- RICHARDSON J.D., KILO S., HARGREAVES K.M. Cannabinoids reduce hyperanalgesia and inflammation via interaction with peripheral CB1 receptor. *Pain*. 1998. 665-673p.

- RUKWIED R., WATKINSON A, McGLONE F., DVORAK M. Cannabinoid agonists attenuate capsaicin-induced responses in human skin. *Pain*. Août 2003. Volume 102(3). p283-8.

- SAGAN S., VENANCE L., TORRENS Y., CORDIER J., GLOWINSKI J., GIAUME C. Anandamide and WIN 55212-2 inhibit cyclic AMP formation through G-protein-coupled receptors distinct from CB1 cannabinoid receptors in cultured astrocytes. *European journal of Neuroscience*. 1999.11(2):691-9.

- SANTE CANADA. [en ligne].Information destinée aux professionnels de la santé (révisée) - Indications et usage clinique. Site disponible sur : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/marihuana/how-comment/medpract/infoprof/indications-fra.php> (page consultée le 12/06/2010)

- SANTE CANADA. Information destinée aux professionnels de santé. [en ligne]. Pharmacologie clinique. Aout 2009. Site disponible sur : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/marihuana/how-comment/medpract/infoprof/clinical-clinique-fra.php> (page consultée le 10/06/2010)

- SANTE CANADA. Règlement sur l'accès à la marijuana à des fins médicales. [en ligne]. Juin 2005. Site disponible sur : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/marihuana/about-apropos/faq-fra.php> (page consultée le 12/08/2010)

- SCHEEN A.J., SEUTIN V., VAN GAAL L.F. Le système endocannabinoïde dans le cerveau ... et ailleurs. Revue Medecine Liege, 2008, p5-6, p 364-371.

- SCHLEY M., LEGLER A., SKOPP G., SCHMELZ M., KONRAD C., RUKWIED R. Delta-9-THC based monotherapy in fibromyalgia patients on experimentally induced pain, axon reflex flare, and pain relief. Current Medical Research Opinion. Juillet 2006. Volume 22(7). p76.

- SCHOU J., PROCKOP L.D., DAHLSTROM G., ROHDE C. Penetration of delta-9-tetrahydrocannabinol and 11-OH-delta-9-tetrahydrocannabinol through the blood-brain barrier. Acta Pharmacologica Toxicologica. 1977; 41(1) : 8-33p.

- SCHUCK Stéphane. Les médicaments de la douleur.[en ligne] Laboratoire de pharmacologie expérimentale et clinique. Mise à jour février 1999. Site visible sur : http://www.med.univ-rennes1.fr/etud/pharmaco/medicaments_de_la_douleur.htm (page consultée le 03/03/2010)

- SELVARAJAH D., GANDHI R., EMERY C.J, TEFAYES. Randomized placebo-controlled double-blind clinical trial of cannabis-based medicinal product (Sativex) in painful diabetic neuropathy: depression is a major confounding factor. Diabetes Care. Janvier 2010. Numéro 33. p30-128.

- SERVICE PUBLIC FEDERAL JUSTICE. Directive commune de la Ministre de la Justice et du Collège des procureurs généraux relative à la constatation, l'enregistrement et la poursuite des infractions en matière de détention de cannabis. [en ligne]. Janvier 2005. Site disponible sur :
http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi/article_body.pl?language=fr&caller=summary&pub_date=2005-01-31&numac=2005009061
 (page consultée le 22/08/2010)

- SHRABEK R.Q., GALIMOVA L., ETHANS K., PERRY D. Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. Journal of Pain. Février 2008. Volume 9. p73.

- SMITH, N.T. A review of published literature into cannabis withdrawal symptoms in human users. Addiction, 2002 ; 97, N°6, 621-632.

- SOULIER Denis. Traitement de la douleur chronique : exemple de la gabapentine. Thèse de doctorat en pharmacie. Limoges. Université de Limoges, 2004, 112p.

- THE ASSOCIATED PRESS. Michigan voters approve medical marijuana measure. [en ligne]. Novembre 2008. Site disponible sur :
http://www.mlive.com/politics/index.ssf/2008/11/michigan_voters_approve_medica.Html
 (page consultée le 22/08/2010)

- TRUONG Jean-Michel, Eternity Express, Albin Michel, 2003.

- USDEA : United State Drug Enforcement Administration. [en ligne]. California Medical Information. Site disponible :
<http://www.dea.gov/ongoing/calimarijuana.html> (page consultée le 25/07/2010)

- VANDEVOORDE Séverine, LAMBERT Didier. Gros plan sur les endocannabinoïdes,

- VENANCE L., MALDONADO R., MANZONI Olivier. Le système endocannabinoïde central. *Medecine/Science* 2004 ; 20 : 45-53M/S n° 1, vol. 20, p45-53.

- VIBES J. *Le guide de la douleur : le syndrome douloureux chronique*. Paris : Estem, 2001. 518p.

- WADE D., MAKELA P., ROBSON P., MAISON H., BATEMAN C. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Sclerose Multiple*. Aout 2004. numéro 10. p41.

- WADE D.T., COLLIN C., STOTT C., DUNCOMBE P. Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis*. Juin 2010. Numero 16. p14.

- WALKER J.M., HOHMANN A.G., MARTIN W.J. The neurobiology of cannabinoid analgesia. *Life Science*. 1999. 665-673p.

- WALLACE M., SCHULTEIS G., ATKINSON J.H., WOLFSON T., LAZZARETTO D., BENTLEY H., GOUAUX B., ABRAMSON I. Dose-dependent effects of smoked cannabis on capsaicin-induced pain and hyperalgesia in healthy volunteers. *Anesthesiology*. Nov 2007. Volume 107. 96p.

- WARE M., FITZCHARLES M.A., JOSEPH L., SHIR Y. The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial. *Anesthesia and Analgesia*. Fevrier 2010. Volume 110. p10.

- WILLIAM, A., EMBODEN, JR. *L'utilisation rituelle du cannabis*. Edition L'esprit frappeur; 2000.

- ZAJICEK J., FOX P., SANDERS H., WRIGHT D., VICKERY J., NUNN A., THOMPSON A., UK MS Research Group. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. Novembre 2003. Volume 362. Numéro 8. p26.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	11
PREMIERE PARTIE : LA DOULEUR.....	12
I. La douleur dans l'histoire.....	13
II. Bases neurophysiologiques de la douleur.....	18
II.1. De la périphérie à la moelle épinière.....	19
II.1.1. Au niveau périphérique.....	20
II.1.2. Au niveau moelle épinière.....	24
II.2. De la moelle épinière à l'encéphale.....	26
II.3. Les mécanismes de modulation.....	31
II.3.1. Au niveau spinal.....	32
II.3.2. Les contrôles inhibiteurs descendants.....	33
II.3.3. Au niveau des centres supérieurs du système nerveux central.....	34
III. Les différents types de douleur	34
III.1. La douleur par excès de nociception.....	35
III.2. La douleur neuropathique.....	37
III.3. La douleur psychogène.....	38
III.4. Douleurs aiguë et chronique.....	39
III.4.1. Douleur aiguë.....	39
III.4.2. Douleur chronique.....	40
III.5. Différencier les types de douleur et mesurer l'intensité.....	41
III.5.1. Les méthodes d'auto évaluation.....	42
III.5.1.1. L'échelle visuelle analogique.....	42
III.5.1.2. L'échelle verbale simple.....	43
III.5.2.3. L'échelle numérique.....	43
III.5.2. Les méthodes d'hétéro-évaluation.....	43
III.5.2.1. L'évaluation physiologique.....	43
III.5.2.2. L'évaluation comportementale.....	43

IV. Traitements médicamenteux pour la prise en charge de la douleur.....	44
IV.1. Les principaux antalgiques de niveau I.....	44
IV.1.1. L'aspirine.....	44
IV.1.2. Les autres anti-inflammatoires employés comme analgésiques.....	45
IV.1.3. Le paracétamol.....	45
IV.2. Les principaux antalgiques de niveau II.....	46
IV.2.1. La codéine.....	46
IV.2.2. Le dextropropoxyphène.....	47
IV.2.3. Le tramadol.....	48
IV.3. Les principaux antalgiques de niveau III.....	48
IV.3.1. La morphine.....	48
IV.3.2. Les dérivés de la morphine.....	50
IV.4. Traitement des douleurs neurogènes.....	50
IV.4.1. Les antiépileptiques.....	51
IV.4.2. Les antidépresseurs.....	51
DEUXIEME PARTIE : LE CANNABIS ET LES CANNABINOIDES.....	53
I. Le cannabis.....	54
I.1. Histoire de la plante.....	54
I.2. Éléments de botanique.....	56
I.3. Composition chimique de <i>Cannabis sativa</i>	59
I.4. Modes de consommation.....	62
I.4.1. Les différentes formes de <i>Cannabis sativa</i>	63
I.4.2. Les différentes méthodes d'administration.....	64
II. Pharmacologie des cannabinoïdes.....	65
II.1. Devenir des cannabinoïdes chez le consommateur.....	65
II.2. Récepteurs et ligands.....	69
II.2.1. Les récepteurs des cannabinoïdes.....	70
II.2.2.1. Les récepteurs CB1.....	70
II.2.2.1.1. Localisation.....	70
II.2.2.1.2. Pharmacologie.....	71
II.2.2.2. Les récepteurs CB2.....	72

II.2.2.2.1. Localisation.....	72
II.2.2.2.2. Pharmacologie.....	73
II.2.2.3. Autres récepteurs.....	73
II.2.3. Les ligands endogènes et synthétiques.....	74
II.2.3.1. Les ligands endogènes ou endocannabinoïdes.....	74
II.2.3.1.1. L'anandamide.....	74
II.2.3.1.2. Le 2-arachidonylglycérol (2-AG).....	76
II.2.3.1.3. Autres endocannabinoïdes.....	77
II.2.3.2. Les ligands synthétiques.....	78
TROISIEME PARTIE : QUELLE PLACE POUR LE CANNABIS DANS LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR ?.....	82
I- Mode d'action des cannabinoïdes dans la douleur.....	83
I.1. Au niveau central.....	83
I.2. Au niveau spinal.....	84
I.3. Au niveau périphérique.....	85
II- Études cliniques	87
II.1. Historique.....	87
II.2. Résultats cliniques.....	89
II.2.2. Douleurs aiguës.....	89
II.2.2. Douleurs chroniques.....	91
II.2.2.1. La fibromyalgie.....	91
II.2.2.2. Sclérose en plaque.....	93
II.2.2.3. Douleurs neuropathiques.....	95
II.2.2.4. Douleurs cancéreuses.....	96
II.2.3. Nouvelles perspectives.....	98
III- Nouvelles thérapeutiques sur le marché mondial.....	98
III.1. Le nabilone.....	99
III.2. Le dronabinol.....	99
III.3. Le cannador.....	100
III.4. Le Sativex.....	101
III.4.1. Indication.....	101

III.4.2. Contre indication.....	101
III.4.3. Posologie et mode d'administration.....	102
III.4.4. Pharmacologie.....	102
IV. Législation du cannabis dans le monde.....	104
IV.1.En Europe.....	104
IV.2.En Suisse.....	111
IV.3.Aux États-Unis.....	112
IV.5.Au Canada.....	115
CONCLUSION.....	117
BIBLIOGRAPHIE.....	118

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.