

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 27 mai 2014  
Par Esther LERICQUE**

---

**Les traitements cannabinoïdes sont-ils efficaces  
dans le traitement de la douleur ?**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur DINE Thierry, Professeur à la Faculté de Lille et Praticien Hospitalier

**Assesseur :** Monsieur GRESSIER Bernard, Professeur à la Faculté de Lille et Praticien Hospitalier

**Membre extérieur :** Monsieur FAIZ Mohamed, Docteur en pharmacie, Lille



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
et Biologiques de Lille**

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE  
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64



**Université Lille 2**  
**Droit et Santé**

**Université Lille 2 – Droit et Santé**

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER
	Professeur Régis BORDET
	Professeur Patrick PELAYO
	Professeur Frédéric LOBEZ
	Professeur Monique CAPRON
	Professeur Salem KACET
	Madame Stéphanie DAMAREY
	Monsieur Pierre RAVAUX
	Monsieur Larbi AIT-HENNANI
	Monsieur Edouard DANJOU
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

**Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques**

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 <sup>er</sup> assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER
	Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

**Liste des Professeurs des Universités :**

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie –Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques

M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

### Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3

Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mlle	LEONHARD	Julie	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MOUTON	Nicolas	Physique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVÁ	Frank	Biochimie
Melle	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie

M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

### Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



## ***Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

# REMERCIEMENTS

A Monsieur DINE Thierry, vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A Monsieur GRESSIER Bernard, je vous remercie d'avoir accepté de diriger ma thèse. Merci pour votre disponibilité, vos conseils, et votre patience. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A Monsieur FAIZ Mohamed, vous avez accepté avec beaucoup de gentillesse de participer à ce jury. Je vous en remercie très sincèrement. Depuis ma seconde année d'étude, vous m'avez accueillie, formée et aidée, ce qui est toujours le cas aujourd'hui. Veuillez recevoir mes remerciements les plus chaleureux.

A mes parents, votre soutien sans faille et vos encouragements m'ont permis d'arriver là où j'en suis aujourd'hui. Grâce à vous, je me réalise et j'avance. Grâce à votre amour et votre éducation, vous avez fait de mon parcours une réussite. Grâce à vous, je me construis et je m'épanouis, tant d'un point de vue personnel que professionnel. Cet ouvrage est l'aboutissement de vos efforts et de vos sacrifices. Je vous en suis infiniment reconnaissante. Recevez tout mon amour.

A ma sœur Elsa, tu m'as toujours encouragée à aller plus loin, à en faire plus, à me dépasser. Même à plus de 8000 km, tu es un soutien sans faille vers qui je peux toujours me tourner. Tu as eu la force de partir à plus de 8000 km, j'admire ton courage et ta détermination. Tu es un modèle d'ambition et de réussite. Je pense à toi.

A mes amis, qui m'ont toujours motivée et encouragée (avec ou sans banderoles). Ce travail n'aurait pu voir le jour sans votre présence et votre soutien. Merci pour votre implication. Je vous remercie d'être toujours à mes côtés, dans les bons comme les moins bons moments. Je suis très heureuse et très fière de vous connaître.

A Aurélien, d'une aide sans faille malgré tout, tu m'as aidée à réaliser cette thèse, mais bien plus encore. Tu m'entoures de toute ton affection et m'encourages à aller de l'avant. Merci pour ta patience et ton soutien. Cette thèse marque la fin d'une étape, mais une nouvelle vie commence et je suis heureuse de la partager avec toi et d'être à tes côtés chaque jour.

# SOMMAIRE

INTRODUCTION .....	11
PARTIE 1 : DOULEUR, MECANISME PHYSIOLOGIQUE ET PRISE EN CHARGE	13
I La douleur .....	13
1) Historique .....	13
2) Définition .....	15
3) Les voies de la douleur ou voies nociceptives.....	17
a) Les récepteurs périphériques de la douleur ou nocicepteurs .....	18
b) Les médiateurs mis en jeu.....	20
c) Les stimuli nociceptifs.....	21
d) Transduction.....	21
e) Transmission .....	22
f) Modulation .....	24
g) Perception .....	25
4) L'atténuation physiologique de la douleur.....	25
a) La théorie du « gate control » ou théorie du portillon (mécanismes spinaux) .....	26
b) Les contrôles inhibiteurs descendants.....	26
c) Le contrôle exercé par les centres supérieurs du SNC.....	27
5) Différents types de douleur .....	27
a) Mécanismes physiopathologiques .....	27
b) Durées d'action.....	28
II Traitements « classiques » de la douleur .....	29
1) Evaluation de la douleur .....	29
a) Chez les enfants de moins de 5 ans.....	30
b) Chez l'enfant de plus de 5 ans et chez l'adulte.....	33
c) Chez le sujet âgé .....	34
2) Traitements médicamenteux.....	35
a) Analgésiques périphériques ou non morphiniques ou non opioïdes.....	36
b) Analgésiques centraux ou morphiniques faibles.....	42
c) Agonistes morphiniques forts et agonistes-antagonistes.....	43
d) Prise en charge des douleurs neuropathiques .....	47
3) Traitements chirurgicaux.....	49
4) Traitements non médicamenteux.....	50

PARTIE 2 : LE CANNABIS THERAPEUTIQUE.....	51
I Généralités.....	51
1) La plante.....	51
2) Composition.....	53
II Le système cannabinoïde .....	55
1) Les différents types de cannabinoïdes.....	55
2) Les récepteurs aux cannabinoïdes .....	58
3) Le système cannabinoïde endogène .....	60
4) Effets des phytocannabinoïdes .....	64
a) Effets du $\Delta$ 9-THC .....	65
b) Effets des autres phytocannabinoïdes.....	66
III Le cannabis thérapeutique .....	67
1) Etudes sur le cannabis médical .....	67
a) Douleurs aiguës.....	67
b) Douleurs chroniques.....	68
c) Douleurs post-opératoires.....	73
d) Le Sativex® .....	76
2) Modes d'absorption.....	77
a) Cannabis fumé .....	78
b) Cannabis vaporisé.....	78
c) Voie orale.....	78
d) Voie sublinguale .....	79
3) Autres applications médicales.....	80
4) Effets indésirables.....	81
IV Législation.....	83
1) En droit international .....	83
2) En droit interne .....	84
a) En Europe.....	84
b) Dans le monde .....	88
CONCLUSION.....	92
LEXIQUE .....	93
BIBLIOGRAPHIE.....	95

# INTRODUCTION

Véritable enjeu de santé publique, la douleur motive près de deux tiers des consultations médicales. La loi relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé du 4 mars 2002 reconnaît le soulagement de la douleur comme un droit fondamental de toute personne. La lutte contre la douleur est également une priorité de santé publique inscrite dans la loi de santé publique de 2004.

De plus, c'est un domaine de recherche très actif, la douleur fait aujourd'hui l'objet de nombreuses études, des travaux nécessaires pour comprendre plus précisément les mécanismes en jeu et permettre ainsi l'élaboration de nouveaux traitements. La matière végétale tient une place non négligeable dans la synthèse de nouveaux médicaments antalgiques. Mais l'utilisation de plantes pour soigner les malades n'est pas récente, la plante de cannabis n'est pas un nouveau concept de traitement. Elle fût utilisée il y a des années pour remédier à certaines maladies. La plante de cannabis est universellement connue, et son histoire remonte à près de 6000 ans. Originaire d'Asie, c'est la plante la plus anciennement consommée pour ses propriétés psychotropes. Le chanvre est qualifié de plante sacrée dans les Veda en Inde et dans le Chu-Tzu en Chine. En effet, la plante de cannabis était autrefois utilisée dans les rituels religieux ainsi qu'en médecine traditionnelle. En Europe, les premières indications sur l'usage du cannabis à des fins thérapeutiques datent de plus de 1000 ans et se rapportent surtout aux graines de chanvre. Du Moyen Âge jusqu'au XVIIIe siècle, on favorisa principalement l'usage externe des préparations cannabiques en Europe. Le père de l'homéopathie, Samuel Hahnemann, écrit en 1797 que « si jusqu'à présent ce ne sont que les graines qui sont utilisées, il semble que d'autres parties de la plante soient encore plus efficaces et méritent également de gagner en considération ».

De plus, certaines variétés de cannabis sont riches en fibres, d'où son utilisation dans l'industrie textile. Ces utilisations se sont longtemps développées. Cependant, l'utilisation récréative du cannabis a pris une place de plus en plus importante. En effet, d'autres variétés de cannabis étaient responsables d'action sur le système nerveux central, d'où notamment des effets euphorisants. La plante a alors été très grandement détournée. Depuis, la plante est considérée comme une drogue et interdite. Soixante ans après avoir été banni de la pharmacopée française, en 1953, le cannabis se prépare à un retour officiel dans les pharmacies. L'usage médical du cannabis est longtemps resté un sujet sensible en France et fait encore débat aujourd'hui. Ce débat devrait bientôt évoluer avec l'arrivée très prochainement du Sativex®, un médicament à base de cannabinoïdes. Ce produit de GW Pharmaceuticals, déjà autorisé dans dix-huit pays européens pour le traitement de la sclérose en plaques, permet d'apporter une quantité maîtrisée et épurée de principe actif, contrairement à la plante brute où les concentrations varient.

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) vient d'autoriser, le 8 janvier 2014, la mise sur le marché du Sativex®. Ce médicament est utilisé chez certains patients atteints de sclérose en plaques.

Un décret publié le 7 juin 2013 au Journal officiel a permis à l'ANSM d'octroyer une autorisation de mise sur le marché pour ce médicament.

Ce décret modifie un article du code de santé publique qui interdisait l'emploi de dérivés du cannabis dans les produits de santé <sup>12</sup>.

Le cannabis thérapeutique peut aussi être utilisé comme complément à des traitements contre la douleur ou pour favoriser l'appétit et une reprise de poids chez des patients atteints de cancer ou du SIDA.

Nous étudierons donc, en première partie, les mécanismes principaux de la douleur, sa définition au sens médical, ce qui la caractérise. Nous étudierons comment un simple stimulus sur la peau peut nous faire ressentir une douleur, quel est son cheminement à travers l'organisme et quels sont les mécanismes de modulation que le corps met en œuvre pour essayer de contrer cette douleur.

Ensuite, nous nous intéresserons aux traitements actuels autorisés de la douleur. Du paracétamol à la morphine, quels sont leur(s) mode(s) d'action, leurs effets, leurs bienfaits mais aussi quelles sont leurs contraintes et leurs effets indésirables.

Enfin, dans une seconde partie, nous prendrons en considération le cannabis comme traitement de la douleur. De la plante aux médicaments, en passant par son mécanisme d'action, son potentiel thérapeutique, ses limites et sa législation à travers le monde.

# PARTIE 1 : DOULEUR, MECANISME PHYSIOLOGIQUE ET PRISE EN CHARGE

## I La douleur

### 1) Historique <sup>3</sup>

Soulager les souffrances physiques et morales a été de tous temps la mission fondamentale de la médecine.

La douleur n'a pas la même signification à toutes les époques et dans toutes les civilisations, allant d'une épreuve nécessaire, d'une fatalité, d'un châtement de Dieu, à une expérience insupportable face à laquelle il faut lutter.

Dans l'Antiquité gréco-romaine, les hommes, incapables d'expliquer les mécanismes physiologiques des différentes fonctions humaines, cherchent leurs explications dans des interventions divines, magiques ou mythologiques. Prêtres et médecins sont confondus.

Par la suite, les « prêtres médecins » feront place aux philosophes médecins, parmi lesquels domineront les théories des Ecoles Socratique et Hippocratique pour la Grèce et celle de Celse et de Galien pour Rome.

Platon considérait que la douleur et le plaisir, bien que sensations opposées, sont des affections touchant l'ensemble du corps et ressenties par le cœur, centre de l'âme de l'Homme.

Pour Hippocrate, la maladie est un phénomène naturel et non pas une punition divine. A cette époque, et pour la première fois dans l'histoire de l'Homme, la médecine va se dégager de l'influence religieuse. Parmi les nombreux remèdes utilisés par l'Ecole Hippocratique, la chaleur le froid, étaient des moyens physiothérapeutiques utilisés sous de multiples formes pour traiter aussi bien des céphalées que des douleurs articulaires. Dans la collection hippocratique ("*Corpus hippocratique*"), on a la preuve de l'usage très répandu de drogues d'origine végétale (la belladone, la jusquiame, le lierre, la mandragore, le saule, mais aussi le suc de pavot). Leurs vertus sédatives, narcotiques et analgésiques, étaient reconnues. Emblème du sommeil, le pavot somnifère ornait l'entrée du temple de Morphée, Dieu des Songes. C'est à cette époque que le suc qui s'écoule de la capsule du pavot et qui contient de nombreux alcaloïdes à très puissante action analgésique (morphine, codéine) a été recueilli et préparé pour être utilisé contre certaines douleurs notamment pelviennes. Il est déjà connu sous le nom d'opium. L'écorce fraîche de saule contenant un glucoside de l'acide salicylique (ou aspirine) est déjà recommandée par le *Corpus Hippocratique* pour soulager les douleurs de l'enfantement et lutter contre la fièvre.

Celse est le premier à avoir caractérisé l'inflammation par les quatre "or", du latin : *dolor, calor, rubor et tumor* (douleur, chaleur, rougeur, tumeur). Ses huit livres ("*De re*

*medicina*") traitent d'une médecine très proche du *Corpus Hippocratique* : chaque douleur, selon sa topographie, le moment où elle intervient et les signes associés, peut être immédiatement déchiffrée en terme de diagnostic et de pronostic selon des règles sémiologiques.

Galien, disciple d'Hippocrate, étudie la médecine en Grèce et démontre le rôle conducteur des nerfs et localise l'âme rationnelle, siège du « pneuma psychique », dans le cerveau plus particulièrement dans les ventricules, et le « pneuma sensoriel » dans le cœur. Dans ce système, la douleur était conçue comme une passion de l'âme toujours ressentie par le cœur. Pour Galien, la douleur, aux côtés des autres symptômes, était chargée d'indiquer l'organe qui était malade, il ne lui accordait donc qu'une finalité utile.

La place occupée par les médicaments destinés à soulager la douleur est plus importante à Rome qu'en Grèce. Des traités célèbres, comme "Matière Médicale" de Dioscoride et "Des Médicaments" de Galien, citent de nombreux médicaments d'origine végétale à action analgésique provenant du pavot, de la mandragore, de la belladone, du lierre, du coquelicot, de la laitue blanche, de la jusquiame et du cannabis...

Le Moyen-Age en Occident est dominé par l'influence durable du christianisme sur le comportement face à la douleur. L'Eglise met l'accent sur le Christ comme modèle de la souffrance supportée et acceptée. Les textes religieux exhortaient les patients à supporter en silence les épreuves infligées par Dieu. La douleur est à nouveau une punition divine mais a surtout une valeur expiatoire. Les connaissances anatomo-physiologiques n'évoluent pas. L'absence de progrès est aussi liée à l'interdiction des dissections et autopsies. L'usage des plantes sédatives est limité voire même condamné car considéré comme ayant une potentialité magique, maléfique.

Dès le milieu du XVIII<sup>e</sup> siècle, on assiste à une remise en question de l'approche de la douleur par les médecins et les philosophes. Elle est alors perçue comme indépendante du péché originel et de son châtement divin. Les connaissances dans le domaine de l'anatomie et de la neurophysiologie progressent considérablement, d'autant plus que les papes ont levé l'interdiction de disséquer.

De nombreuses personnes, comme Léonard de Vinci, Michel-Ange, André Vésale ou encore René Descartes ont pris part à l'élaboration du mécanisme de la douleur. C'est aussi François Magendie et Charles Bell qui démontreront le rôle afférent des racines postérieures, tandis que Paccini et Messner identifieront les principaux récepteurs cutanés, de même que Von Frey précisera le rôle des terminaisons libres dans la douleur.

En ce qui concerne le comportement face à la douleur durant cette période, trois positions différentes coexisteront et s'opposeront :

1. Certains adoptent une attitude humaine mais qui reste résignée. C'est le devoir chrétien d'assistance, l'attitude de compassion face à une douleur extrême
2. Pour d'autres, au contraire, la douleur est utile car nécessaire à la guérison. Elle représente une réaction de la nature qu'il faut laisser s'exprimer
3. Enfin, nombreux sont ceux qui, déjà, prennent conscience des effets néfastes de la douleur et la considèrent comme une ennemie intérieure redoutable,

destructrice, devant être supprimée. Elle est de plus en plus perçue par les médecins comme indépendante du péché et de son châtement divin. On assiste alors, sur le plan thérapeutique, à une volonté de plus en plus grandissante de la soulager, et en particulier à une recrudescence de l'usage de l'opium notamment sous forme liquide.

Le baron Dominique-Jean Larrey, chirurgien-en-chef des Armées de Napoléon, a joué un rôle essentiel dans le développement des progrès enregistrés dans le domaine de la prise en charge de la douleur. Malgré sa très grande dextérité, il n'est pas indifférent aux souffrances des blessés et milite pour une médecine plus humaine. "Guérir parfois, soulager souvent, comprendre toujours" (Baron Larrey, 1812).

A la fin du XIXe siècle, ce concept face à la douleur gagnera du terrain et Cabanis écrit : "Rien de ce qui peut causer de la douleur est salutaire, elle doit toujours être regardée comme nuisible".

Au XIXème siècle, la médecine va se transformer. C'est l'ère de la Médecine Moderne. Sur le plan de la pharmacologie, c'est l'époque de la synthèse des principaux analgésiques :

- L'aspirine, qui était utilisée d'une manière empirique par les Grecs (préparation à partir de l'écorce de saule), sera synthétisée chimiquement sous la forme d'acide acétylsalicylique par Félix Hoffmann en 1897. La Société Bayer mettra sur le marché l'aspirine en 1899

- La morphine, qui était largement utilisée notamment chez les Grecs sous la forme de la Thériaque de Galien, verra son principe actif isolé de l'opium par F. Sertürner

Des progrès considérables ont été effectués sur le plan neurophysiologique permettant de comprendre et de renforcer les mécanismes de contrôle intrinsèque de la douleur. Ce n'est plus une fatalité. Symptôme transversal au cœur de nombreuses pathologies ou séquelles de lésions nerveuses irréversibles, la douleur est aujourd'hui devenue une priorité de santé publique.

"L'étude de la douleur conduit à une médecine plus humaine en tous ses gestes" (R. Leriche, 1940).

## 2) Définition

Quel que soit son mécanisme initiateur, somatique, neurologique ou psychologique, la douleur\* proprement dite est une expérience subjective, propre à chacun et difficile à définir. En effet, sa perception est extrêmement variable selon les sujets, et pour un même sujet, selon les circonstances.

Selon l'IASP (*International Association for the Study of Pain*) et l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), la douleur peut être définie comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en des termes évoquant une telle lésion »<sup>4</sup>.

Tout le monde ne ressent pas la douleur de la même façon, car la douleur n'est pas un phénomène purement physique. Chacun ressent la douleur selon plusieurs composantes<sup>5</sup> :

- Sensorielle : cette composante correspond à l'ensemble des mécanismes nerveux mis en jeu pour définir le type de douleur (brûlure, torsion, décharge électrique...), sa durée, son évolution (brève, continue, chronique...), son intensité et sa localisation. La perception du message douloureux n'est pas strictement proportionnel au stimulus douloureux et varie selon les individus voire chez un même individu selon les contextes
- Affectivo-émotionnelle : cette composante confère à l'expérience douloureuse tout son caractère pénible, désagréable, difficilement supportable. La signification de la maladie, tout comme l'incertitude de son évolution sont des facteurs qui vont moduler le vécu douloureux. Cette composante peut mener à un état anxio-dépressif
- Cognitive ou intellectuelle : c'est l'ensemble des processus mentaux qui donnent du sens à la perception douloureuse. Ce processus modulent alors les réactions comportementales (comme l'attention, l'anticipation, la mémoire douloureuse)
- Comportementale : c'est l'ensemble des manifestations verbale et non verbales observables chez la personne qui souffre
- Socio-économique
- Ethnique et culturelle : cela correspond aux idées reçues comme « un garçon ne doit pas se plaindre » ou au syndrome méditerranéen (c'est un comportement d'exagération des symptômes)
- Religieuse

Les différentes composantes de la douleur sont représentées par le modèle de Loeser :

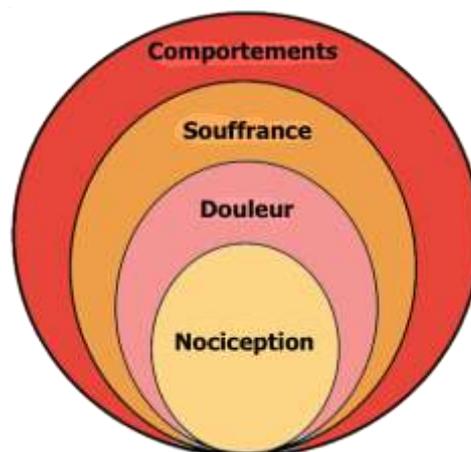
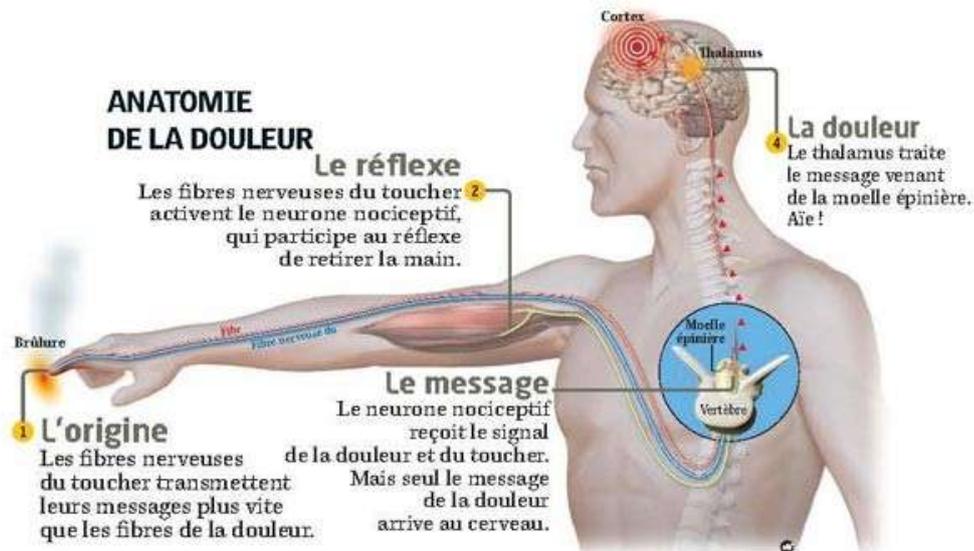


Schéma représentant le modèle de Loeser <sup>6</sup>

- composante nociceptive : Au centre des cercles se trouve la nociception\* qui est l'activité nerveuse engendrée par une stimulation potentiellement dangereuse pour l'organisme. La nociception est purement physiologique, car elle représente l'activité nerveuse avant qu'elle ne soit traitée par les centres nerveux supérieurs. Une stimulation nociceptive peut être perçue comme douloureuse ou non. En effet, la seule activation des fibres responsables de la conduction nociceptive n'est pas une condition suffisante pour provoquer de la douleur. Un seuil minimal d'activation doit être atteint et de nombreux mécanismes peuvent bloquer ces afférences
- composante sensoridiscriminative (seuil de la douleur) : Le cercle suivant représente la douleur. Il permet de discriminer comme désagréable ou non, la sensation engendrée par une lésion tissulaire ce qui implique un seuil de douleur. Ceci se traduit par le fait que pour une même lésion, la perception de la douleur soit variable selon les individus, Elle concerne l'intensité de la douleur, son siège, le type de douleur, les facteurs qui déclenchent ou soulagent la douleur
- composante motivo-affective : Le cercle suivant est la souffrance que l'on peut relier à la composante motivo-affective de la douleur. La souffrance est une réponse affective négative qui peut être générée par la douleur ou d'autres expériences désagréables. Les centres nerveux supérieurs jouent un rôle dans la souffrance car ils jouent un rôle dans l'apprentissage, la mémoire et donc des expériences passées dans la souffrance. Elle fait donc intervenir les dimensions biographiques et/ou socioculturelles qui expliquent qu'il a de nombreuses manières d'être affecté par la douleur et de ressentir de la souffrance
- composante cognitivo-comportementale : Le dernier cercle se rapporte aux comportements de la douleur. Ces comportements s'expriment de multiples façons, allant du réflexe d'évitement aux expressions faciales. Comportements face à la douleur : volontaires (expression posturales, faciales, verbales) ou involontaires (dilatation pupillaire, augmentation du rythme cardiaque, sudation, certaines expressions faciales...)

### 3) Les voies de la douleur ou voies nociceptives

« Du cerveau et du cerveau seul naissent nos plaisirs, nos joies, nos rires et nos plaisanteries, ainsi que nos peines, nos douleurs et nos chagrins. » Hippocrate



La douleur, de l'origine au traitement de l'information par le cerveau <sup>7</sup>

A l'origine de la douleur il y a un stimulus. Celui-ci va alors être transmis par les fibres nerveuses jusqu'au cerveau où l'information sera traitée.

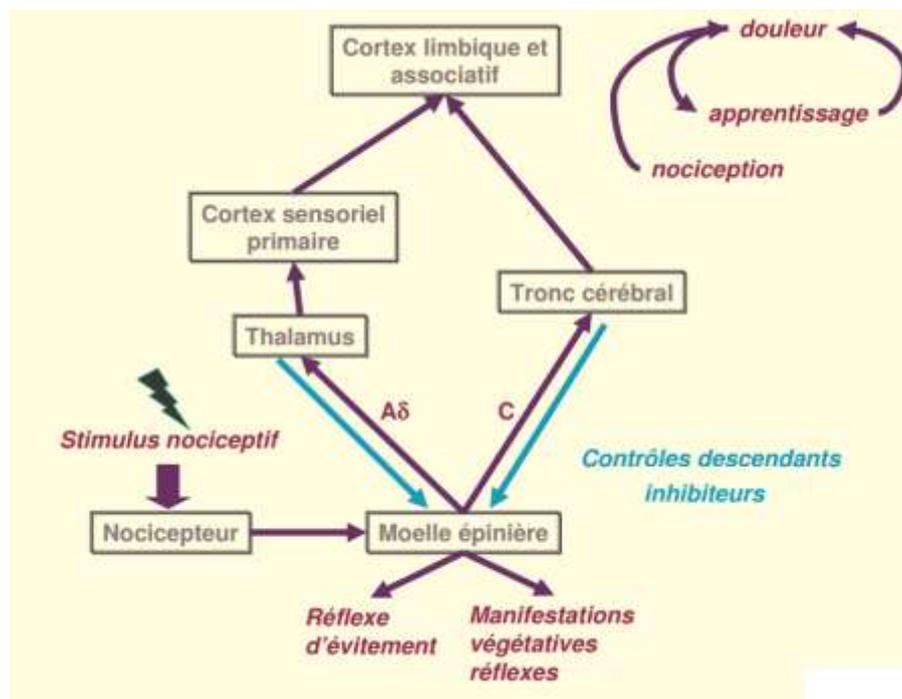


Schéma expliquant le mécanisme de la douleur <sup>7</sup>

a) Les récepteurs périphériques de la douleur ou nocicepteurs <sup>8</sup>

Il n'existe pas de structure spécifique histologiquement individualisée, pour capter la douleur. Les messages nociceptifs sont captés par des récepteurs appelés nocicepteurs\* et se situent dans les tissus cutanés, musculaires, articulaires ainsi que dans les parois des viscères. Les messages nociceptifs sont ensuite véhiculés

dans les nerfs par différentes fibres, classées en fibres myélinisées et non myélinisées.

Il existe trois types de nocicepteurs :

- Les nocicepteurs mécaniques : ils sont activés par des pressions mécaniques intenses sur la peau, type pincements, piqûres. Ce sont des fibres myélinisées appelées fibres  $A\delta$  (gros diamètre, vitesse de conduction rapide)
- Les nocicepteurs mécano-thermiques : ils sont activés par des températures extrêmes. Ce sont des fibres de type  $A\delta$
- Les nocicepteurs polymodaux : ils sont activés par des stimuli mécaniques intenses, thermiques, mais aussi par des stimuli chimiques de types algogènes\* (substances libérées par des cellules lésées). Ce sont des fibres amyéliniques de type fibres C (fibres fines, vitesse de conduction lente)

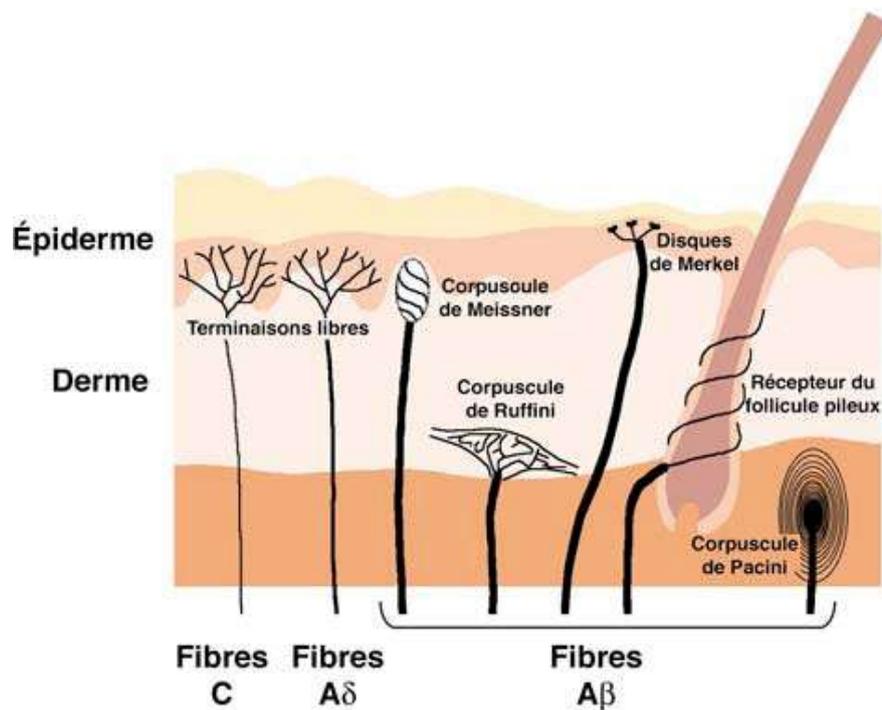


Schéma représentant les différents types de fibres<sup>9</sup>

Les fibres  $A\beta$  sont responsables des sensations tactiles. Elles sont myélinisées et donc à conduction rapide.

Ces fibres propagent le signal sensoriel à des vitesses de conduction différentes, proportionnelles à leur diamètre et à l'épaisseur de leur gaine de myéline\*.

Types de fibres	A $\beta$	A $\delta$	C
Diamètre (microns)	5-15 $\mu$ m	1-5 $\mu$ m	0,3-1,5 $\mu$ m
Gaine de myéline	+++	+	-
Vitesse de conduction (mètre/seconde)	40-100 m/s	5-40 m/s	1-2 m/s
Récepteurs périphériques	Spécialisés, encapsulés	Mécanonocicepteurs Terminaisons libres	Nocicepteurs polymodaux Terminaisons libres
Stimulus spécifique	Pression légère	Pression forte	Pression forte $T^{\circ} > 45^{\circ}\text{C}$ Chimique
Sensation produite	Tact, proprioception	Douleur rapide	Douleur lente

Caractéristiques des différentes fibres A $\beta$ , A $\delta$  et C<sup>10</sup>

L'existence de ces deux groupes de fibres (A $\delta$  et C) a permis de mieux comprendre le phénomène de double douleur parfois ressenti lors de l'application de stimulations cutanées brèves et intenses. L'activation des fibres A $\delta$  produirait une douleur rapide (300 millisecondes après le stimulus) bien localisée et à type de piquûre déclenchant immédiatement un réflexe protecteur de retrait. Les fibres C seraient responsables d'une douleur tardive (une seconde après le stimulus), mal localisée plus diffuse et à type de brûlure traduisant une lésion tissulaire persistante.

	Douleur rapide	Douleur lente
Caractéristique clinique	Vive, à type de piquûre, bien localisée, instantanée	Sourde, diffuse, à type de brûlure, installation lente
Evolution	Durée brève, pas de tonalité affective	Durée prolongée, réaction affective et végétative
Fibre nerveuse	Fibres sensibles A $\delta$	Fibres sensibles C

Tableau montrant la relation entre le type de fibre et la vitesse de ressenti de la douleur<sup>10</sup>

Ces nocicepteurs ont des caractéristiques communes: ils ont un seuil élevé de déclenchement et une activité dont l'intensité est proportionnelle à celle de la stimulation.

#### b) Les médiateurs mis en jeu<sup>8</sup>

Les lésions traumatiques, inflammatoires ou ischémiques vont provoquer la libération par les tissus lésés de substances chimiques. Ces substances pourront, soit activer directement les nocicepteurs et sont dites algogènes, soit sensibiliser les nocicepteurs à d'autres stimuli. Elles sont responsables de la sensibilisation périphérique.

Elles proviennent de trois sources:

- Elles s'écoulent des cellules endommagées par le stimulus: potassium, histamine (douloureuse à forte concentration), sérotonine, ATP (Adénosine TriPhosphate)

- Elles sont synthétisées sur place par des enzymes provenant des substrats dus aux dommages, ou encore, arrivent dans cette zone à la suite de l'épanchement de plasma ou de migration des lymphocytes :Bradykinine, prostaglandine E, leucotriènes

- Elles sont sécrétées par l'activité du nocicepteur lui-même (fibres C, A $\delta$ ) : la substance P, le glutamate

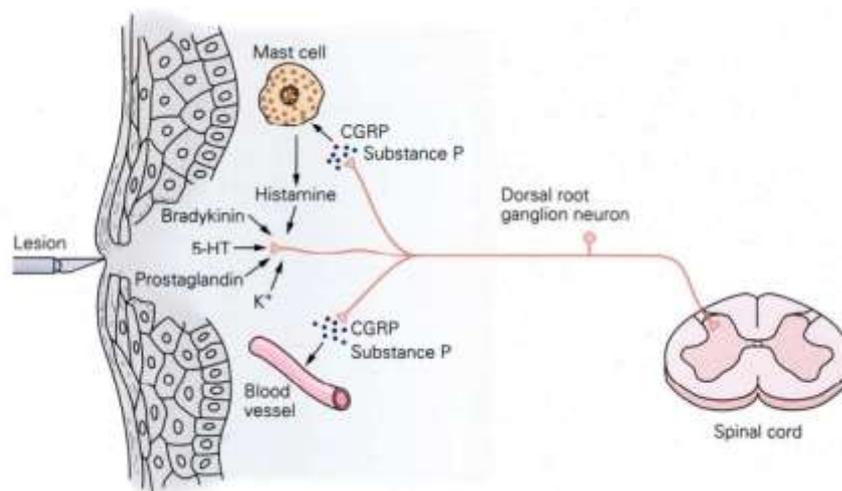


Schéma représentant les différentes substances algogènes libérées en cas de lésion <sup>8</sup>

### c) Les stimuli nociceptifs

A l'origine de la douleur, il y a un stimulus douloureux. Celui-ci peut-être externe (agression de type mécanique, chimique ou thermique) ou interne (inflammation). Ce stimulus va alors être perçu par des nocicepteurs.

Le stimulus nociceptif n'est donc que le point de départ de la douleur ressentie. Entre ces deux événements se succèdent quatre étapes marquées par une série de réactions chimiques et électriques : la transduction, la transmission, la modulation et la perception<sup>11</sup>.

### d) Transduction

La réception du stimulus douloureux par les nocicepteurs représente le point de départ de réactions visant à y répondre de façon appropriée.

Au repos, la face interne de la membrane d'une cellule nerveuse présente une polarité négative de -70 millivolts par rapport à la face externe. La membrane est dite polarisée. L'application d'un stimulus d'intensité suffisante aura pour effet de dépolariiser\* cette membrane et de déclencher un courant chimio-électrique appelé

« influx nerveux ». Cette transformation du stimulus en une énergie chimio-électrique intelligible pour le cerveau est la transduction.

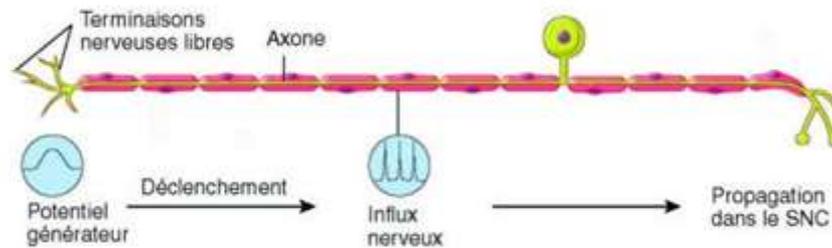


Schéma représentant les phases de transduction et transmission<sup>12</sup>

### e) Transmission<sup>8</sup>

Celle-ci s'effectue en trois étapes : de la périphérie à la moëlle épinière (ME), de la ME au tronc cérébral et au thalamus et enfin, du thalamus au cortex.

Le cheminement de l'influx nerveux emprunte trois neurones :

- Le protoneurone conduit l'influx des nocicepteurs jusqu'à la corne postérieure de la moelle. Il fait synapse\* sur un deutoneurone de la substance grise spinale.
- Le deutoneurone assure la transmission spino-thalamique (voies ascendantes). On distingue:
  - les neurones nociceptifs dits spécifiques (couches I et II de la ME) : ils reçoivent exclusivement des fibres A $\delta$  et C et ne déclenchent une activité qu'à partir d'un certain seuil de stimulation. Les fibres nociceptives rejoignent la moelle par les racines dorsales puis, par les voies ascendantes médullaires, le message douloureux est transmis aux centres supérieurs.
  - les neurones nociceptifs dits non spécifiques (couche V de la ME) : ces neurones reçoivent des informations non nociceptives et nociceptives. A partir d'un certain seuil d'activité le message devient nociceptif. Le troisième neurone assure la transmission thalamocorticale. Les fibres nociceptives rejoignent la moelle par les racines dorsales puis, par les voies ascendantes médullaires, le message douloureux est transmis aux centres supérieurs.

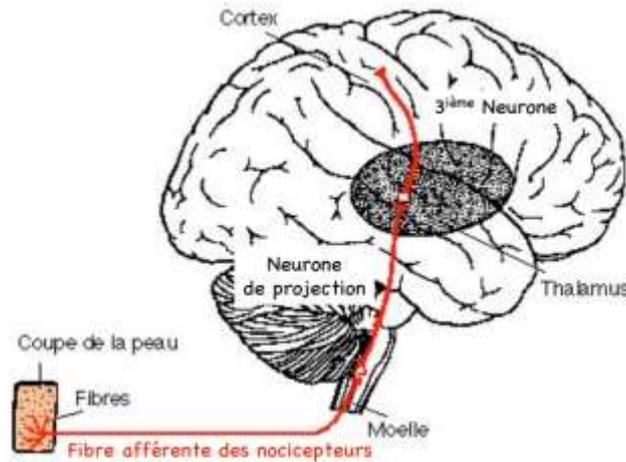


Schéma représentant le parcours du message nociceptif, de la périphérie aux centres supérieurs<sup>8</sup>

Après les lames médullaires, le message nociceptif emprunte des voies ascendantes jusqu'au thalamus.

On distingue 2 voies principales:

- voie de la composante sensorielle discriminative de la douleur (emplacement, intensité, nature de la douleur) : voie spino-thalamique

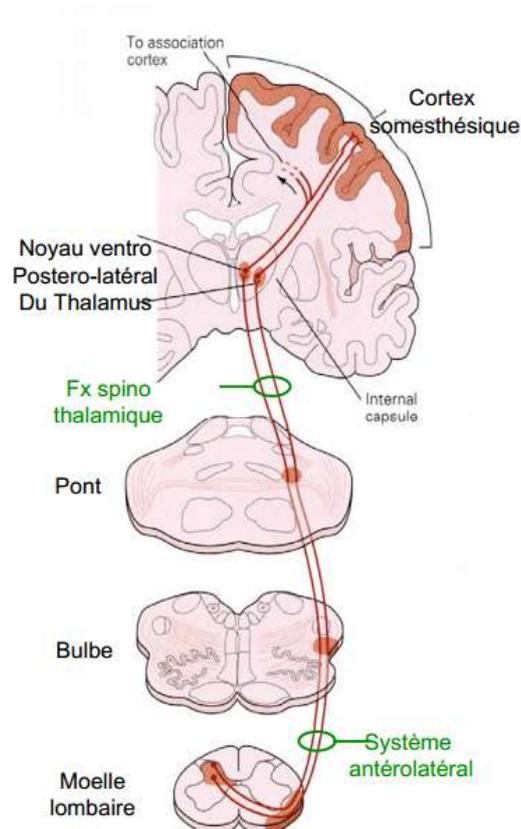


Schéma représentant la voie spino-thalamique<sup>8</sup>

- voie de la composante émotionnelle, affective (caractère désagréable, déclenche la fuite, la défense) : voie spino-réticulaire

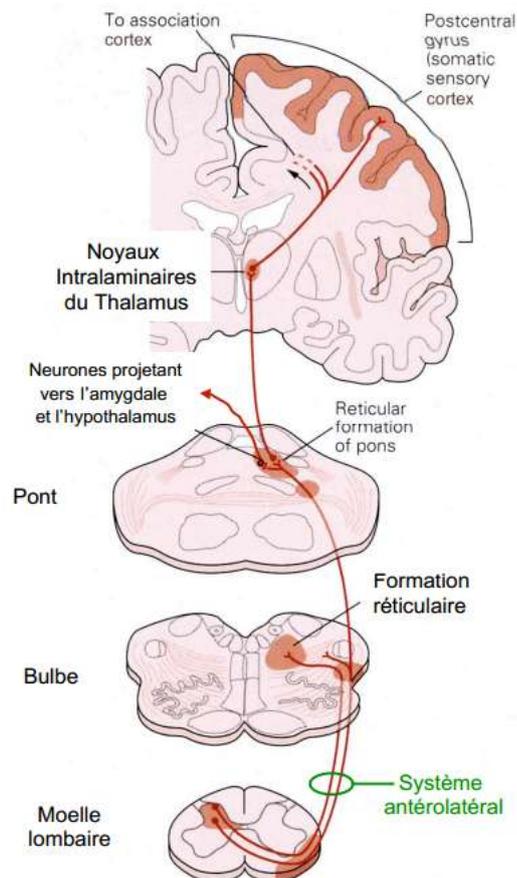


Schéma représentant la voie spino-réticulaire <sup>8</sup>

#### f) Modulation <sup>13</sup>

Elle fait référence aux différents ajustements effectués par les neurones responsables de la transmission de l'influx nerveux de la périphérie vers le cortex. En effet, la transmission de l'influx nociceptif ne se résume pas uniquement au passage de l'information nociceptive de la ME au système nerveux central (SNC). Cette modulation peut être excitatrice et augmenter la réponse nociceptive ou au contraire inhibitrice et produire une analgésie. Des interneurons excitateurs et inhibiteurs participent activement à la modulation des réponses nociceptives.

Les interneurons excitateurs relaient l'information à des neurones de projection ou à d'autres interneurons. Ils contiennent des neurotransmetteurs\* excitateurs comme la substance P ou la cholécystokinine (CCK). Ils jouent un rôle dans la persistance et la diffusion de l'information nociceptive.

Les interneurons inhibiteurs participent au contrôle du message nociceptif. Ils contiennent des neurotransmetteurs comme l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) ou les enképhalines.

Les différents mécanismes regroupant les modulations inhibitrices sont :

- le contrôle médullaire = théorie du « *gate control* »
- le contrôle inhibiteur diffus induit par la nociception
- le contrôle exercé par les centres supérieurs du SNC

#### g) Perception

Elle constitue l'aboutissement du stimulus nociceptif parcourant l'ensemble du système nerveux. C'est l'interprétation personnelle du stimulus nociceptif à partir d'une situation émotionnelle et des expériences passées. Un stimulus identique provoque, d'un individu à un autre, des douleurs très différentes.

#### 4) L'atténuation physiologique de la douleur

L'organisme essaie en permanence de contrôler et d'atténuer la douleur. Cela passe par trois mécanismes que nous allons maintenant détailler.

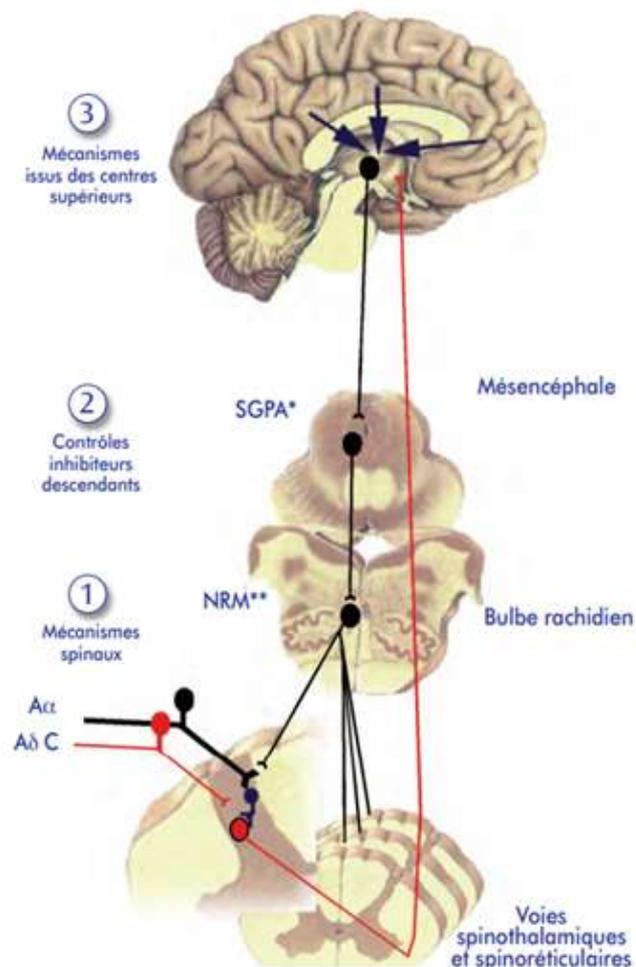


Schéma représentant les trois mécanismes d'atténuation physiologique de la douleur <sup>14</sup>

a) La théorie du « gate control » ou théorie du portillon (mécanismes spinaux) <sup>10</sup>

Le premier relais synaptique des voies de la douleur au niveau des cornes postérieures de la moelle épinière n'est pas un simple contact entre deux neurones mais un véritable centre de modulation et d'intégration du message nociceptif.

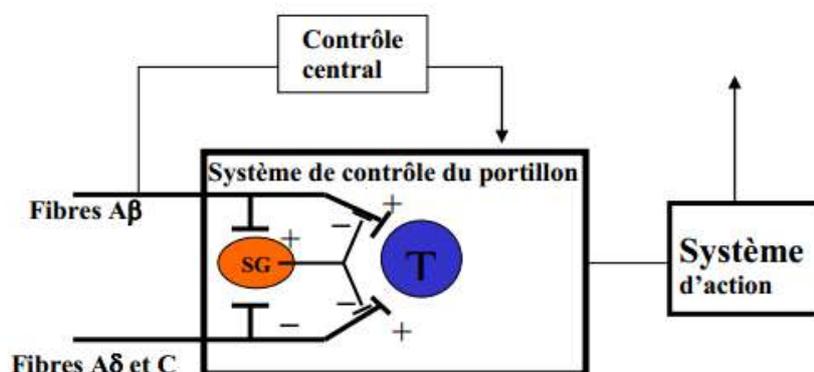


Schéma expliquant la théorie du *gate control* <sup>10</sup>

La stimulation des fibres myélinisées de gros calibre A  $\alpha$  et A  $\beta$ , inhibe, au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière, la transmission des influx nociceptifs véhiculés par les fibres de fin calibre A  $\delta$  et C. La sensation douloureuse transmise par les fibres A  $\delta$  et C (peu myélinisées et à conduction lente), est modulée par un interneurone situé dans la moelle épinière. Cet interneurone a une action inhibitrice sur les deutoneurones ou neurones T. La stimulation des fibres A  $\alpha$  et A  $\beta$  augmente la potentialité inhibitrice de ces interneurones et diminue la quantité d'informations nociceptives transmises, en fermant la porte aux influx douloureux. Cette disposition est à la base de l'explication proposée par Wall et Melzack en 1965 : la théorie du « *gate control* ». D'après cette théorie, les influx en provenance des grosses fibres entretiendraient un tonus inhibiteur, lequel serait levé par l'arrivée d'une volée nociceptive suffisante entraînant l'ouverture de la porte.

b) Les contrôles inhibiteurs descendants <sup>15</sup>

Il s'agit de faisceaux descendants freinateurs issus du tronc cérébral qui vont, par le biais d'amines biogènes ou d'endorphines\*, bloquer la transmission du message nociceptif. Ces voies descendantes vont surtout moduler l'intensité de la douleur (composante sensori-discriminative).

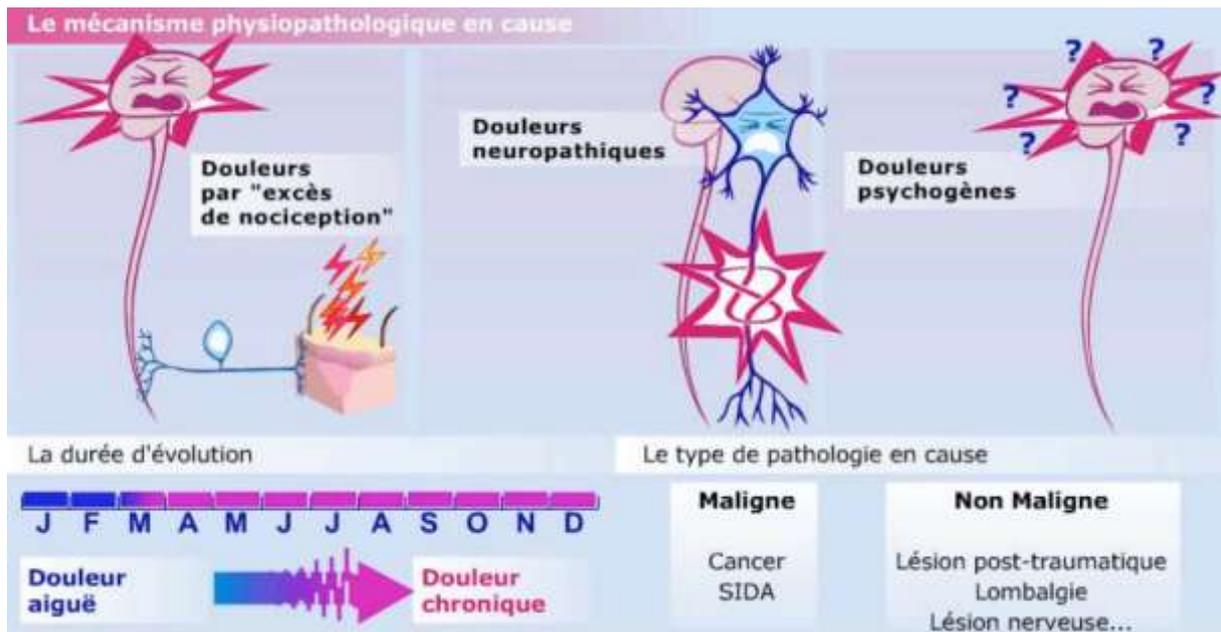
Ces voies sont :

- La stimulation du *raphe magnus* du bulbe entraîne une diminution de la sensation douloureuse, c'est une voie sérotoninergique. Elle entraîne la sécrétion d'endomorphines par les inter-neurones de la corne dorsale
- La stimulation de la substance grise et du *locus coeruleus* diminue la sensation douloureuse. Ce sont des voies noradrénergiques
- Le contrôle inhibiteur diffus induit par la nociception (CIDN)

c) Le contrôle exercé par les centres supérieurs du SNC <sup>16</sup>

A partir du tronc cérébral et du thalamus, les afférences nociceptives établissent des liens, directs et indirects, vers le système limbique et le cortex frontal. Ces régions sont étroitement associées à la mémoire et aux émotions. Avec d'autres structures cérébrales, elles affectent la perception de la douleur. Ici, il y a donc une modulation de l'aspect désagréable de la douleur (composante motivo-affective).

5) Différents types de douleur



Il n'existe pas une, mais des douleurs. Elles peuvent être classées selon :

- Leur mécanisme physiopathologique
- Leur durée d'évolution
- Le type de pathologie en cause

a) Mécanismes physiopathologiques <sup>18</sup>

Les douleurs sont de différents types selon leur origine. Il existe :

▪ La douleur par excès de nociception

Ce sont les douleurs les plus fréquentes. Elles sont dues à une stimulation prolongée des nocicepteurs. Les mécanismes de contrôle de la douleur sont débordés. Ils ne peuvent plus jouer leur rôle, c'est-à-dire contrôler la douleur. Il en existe deux sortes :

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

Elle est liée à une augmentation des messages nociceptifs générés par les nocicepteurs périphériques au sein des tissus lésés. Le plus souvent, elle est associée à une réaction inflammatoire (douleur, rougeur, chaleur, œdème).

- La douleur de désafférentation\*/neuropathique/par défaut d'inhibition

Elles sont dues à des altérations partielles ou totales du système nerveux. Les symptômes ressentis peuvent être des décharges électriques, des perturbations de la sensibilité, de l'hyperpathie\*, de l'allodynie\*. Elles ne résultent pas de lésions tissulaires. Elles sont dues à une interruption des voies nociceptives entraînant une perturbation du système de transmission (lésion soit d'un nerf périphérique soit d'une zone du SNC). Ce sont des douleurs spontanées ou provoquées de type brûlures, torsions ou décharges électriques. Elles sont dues à des lésions des fibres de gros diamètres  $A\alpha, \beta$  du système nerveux périphérique (SNP), d'où la perte des afférences somesthésiques et du contrôle médullaires des petites fibres C, ce qui entraîne une perte de l'inhibition. Les symptômes sont caractéristiques : paresthésie\*, dysesthésie\*, allodynie, hyperalgésie\*, hyperpathie.

- La douleur mixte, associant les deux mécanismes précédant

- La douleur d'origine psychogène\*

Elles sont dues à des dysfonctionnements du système neuropsychique (hypochondrie\*, trouble émotionnel...).

### b) Durées d'action <sup>19</sup>

Le facteur temps est un facteur important. Il détermine le caractère aigu ou chronique de la douleur.

La douleur aiguë est un signal d'alarme qui a pour but de protéger l'individu. C'est un appel au diagnostic (première cause de consultation médicale chez un médecin généraliste). C'est une douleur qui cède avec le temps (moins de trois mois), avec ou sans antalgiques\*.

La douleur, quand elle devient chronique (plus de trois mois), est alors une maladie en elle-même et nécessite une prise en charge globale. Elle ne protège pas l'individu. A l'inverse, elle peut entraîner des douleurs psychogènes.

	Aiguë	Chronique
	Symptôme	Syndrome
Finalité biologique	Utile, protectrice	Inutile, destructrice
Mécanisme générateur	Unifactoriel	Plurifactoriel
Réactions somatovégétatives	Réactionnelles	Habitude ou entretien
Composante affective	Anxiété	Dépression
Comportement	Réactionnel	Renforcé
Modèle	Médical classique	Pluridimensionnel Somato-psycho-social
Objectif thérapeutique	Curatif	Syndrôme

Tableau comparatif entre les douleurs aiguë et chronique <sup>19</sup>

Cette caractéristique permet de distinguer douleur aiguë et douleur chronique. Une douleur sera considérée comme normale à la suite d'une blessure mais deviendra pathologique si elle persiste au-delà d'une certaine période de temps. La douleur aiguë est identifiée comme une douleur qui dure moins de trois mois. Une douleur est considérée comme chronique si elle dure plus de six mois. Entre les deux, se trouve la douleur subaiguë. Une douleur aiguë récurrente est une douleur qui revient épisodiquement mais dont les épisodes sont distincts.

## **II Traitements « classiques » de la douleur**

### 1) Evaluation de la douleur <sup>20</sup>



L'évaluation de la douleur est une étape importante. Elle permet de déterminer la localisation, l'intensité de la douleur et le ressenti de la personne. Le patient est la seule autorité compétente pour bien évaluer sa douleur, en effet la perception de la douleur est une expérience personnelle. De plus, il faut évaluer l'impact de la douleur sur la personne totale et non pas comme dissocié des autres aspects de la vie comme l'humeur, la qualité de vie ou les capacités physiques.

L'objectif de cette évaluation est d'aider à diagnostiquer la cause de la douleur et en suivre l'évolution. La mesure de la douleur consiste à utiliser des outils permettant de quantifier le rapport subjectif d'une perception (la douleur). La mesure de la douleur porte principalement sur deux composantes : sensori-discriminative (intensité) et motivo-affective (aspect désagréable).

La mesure des facteurs associés est importante. En effet, la présence de la douleur affectera la qualité de vie du patient en réduisant sa capacité physique ainsi que son sommeil et son humeur.

L'évaluation de la douleur passe par une analyse clinique, une mesure de la douleur, un interrogatoire du patient. Celui-ci doit mentionner :

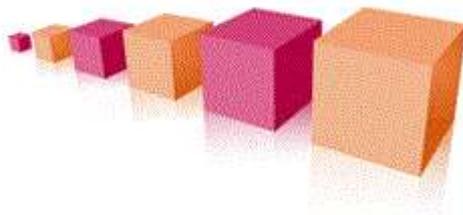
- La date et les circonstances d'apparition des douleurs
- Leur localisation
- Leur évolution dans le temps à l'échelle de la journée, de la semaine, des mois, des années...
- Leurs facteurs de renforcement ou d'atténuation
- Leur retentissement fonctionnel et psychologique
- Leurs caractéristiques qualitatives
- Les différentes tentatives thérapeutiques et leurs résultats

Des échelles de la douleur ont été mises en place pour aider à l'évaluation de la douleur. Elles sont classées selon l'âge du patient, mais aussi ses capacités à exprimer la douleur, sa coopération, sa verbalité, son handicap. De nombreuses échelles existent, elles ne seront pas toutes détaillées ici.

a) Chez les enfants de moins de 5 ans

- autoévaluation si elle est possible : (*Nota Bene* : une erreur d'évaluation est possible)

→ **échelle des cubes** (>3ans) : on utilise six cubes de taille et de poids croissant régulièrement. On demande à l'enfant de choisir le cube qui correspond à sa douleur. Plus le cube est gros et lourd, plus l'intensité douloureuse est forte.



Echelle des cubes <sup>21</sup>

→ **échelle de Wong Baker** : cette échelle est utilisée de façon courante en pré-hospitalier et en urgence. Elle présente l'avantage d'être très graphique et elle est donc facilement et rapidement comprise par les enfants. Elle est utilisable à partir de l'âge de trois ans.



Echelle de Wong Baker <sup>22</sup>

L'enfant désigne simplement le visage qui correspond le mieux à son état du moment

→ **échelle des visages de Bieri** : Dans le même esprit que l'échelle de Wong-Baker, elle comporte un nombre supérieur de visages. Elle est de ce fait considérée comme plus sensible (plus précise) et plus fiable que l'échelle de Wong-Baker.



Echelle des visages de Bieri <sup>22</sup>

- hétéroévaluation (par un tiers)

→ Néonatalogie : DAN, EDIN, PIPP, NFCS

**DAN** (Douleur Aigüe du Nouveau-né, jusqu'à trois mois) : elle a été élaborée pour évaluer le retentissement de certains soins douloureux chez le nouveau-né et l'efficacité des traitements pour remédier à ces douleurs. Elle évalue trois items comportementaux : la réponse faciale, les mouvements des membres et l'expression vocale de la douleur. Son score évolue de 0 à 10.

**EDIN** (Echelle de Douleur et d'Inconfort du Nouveau-né) : c'est une échelle utile pour évaluer le niveau d'inconfort et de douleur prolongée du nouveau-né. Le score évolue de 0 à 15. Ses items prennent en compte la relation avec le soignant, les possibilités de réconfort, les expressions faciale et corporelle et le sommeil.

**PIPP** (*Premature Infant Pain Profile*): il s'agit d'une grille d'évaluation de la douleur aigüe brève ou de la douleur lors de soins chez des enfants prématurés. Elle comporte des items comportementaux mais aussi physiologiques et contextuels. Le score se situe entre 0 et 21.

**NFCS** (*Neonatal Facial Coding System*): Le NFCS propose une série de 10 items à noter présents ou absents. Sur ces 10 items, quatre sont reconnus comme prépondérants : le froncement des sourcils, le serrement des paupières, l'accentuation du sillon naso-labial, l'ouverture de la bouche. L'HAS préconise l'utilisation de cette échelle chez les nouveaux nés à terme et prématurés, jusqu'à l'âge de 18 mois.



Image représentant les différents critères pris en compte dans l'échelle NFCS <sup>22</sup>

→ Postopératoire : score Amiel-Tison, échelle CHEOPS, échelle OPS, échelle Comfort, échelle Comfort B, Evendol

**Score Amiel-Tison** (de 0 à 7 mois) : il est conçu pour évaluer la douleur aigüe post-opératoire du nourrisson. C'est une échelle comportementale comprenant 10 items. A l'inverse des autres échelles, la cotation est inversée : plus le score est bas, plus la douleur est intense.

**Echelle CHEOPS** (*Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale*): elle permet d'évaluer la douleur en post-opératoire et la douleur provoquée par les soins. Son score varie de 4 à 13.

**OPS** (*Objective Pain Scale*): elle évalue la douleur prolongée ou continue avec plusieurs items comme la pression artérielle, les pleurs, les mouvements, les comportements, les expressions verbale et corporelle. Son score varie de 0 à 10. L'item de la pression artérielle n'étant pas toujours fiable, il n'est pas systématiquement utilisé.

**Echelle Comfort**: utilisable de la naissance à l'adolescence, elle comporte huit items dont trois physiologiques : adaptation au respirateur, variation de la pression artérielle, variation de la fréquence cardiaque. Le score varie de 8 à 40. Cette échelle mesure aussi le degré de sédation.

**Echelle Comfort B** (*Comfort Behavior*) : c'est l'échelle *Comfort*, sans les items Pression Artérielle et Fréquence Cardiaque. En effet, ces deux items sont difficiles à remplir. Cette échelle est validée pour mesurer la douleur et l'excès de sédation en soins intensifs. Son score varie de 6 à 30.

**EVENDOL** (échelle d'évaluation de la douleur chez le jeune enfant < 6 ans) elle comporte cinq items comportementaux et deux temps d'observation (à distance des soins, et pendant l'examen). Son score évolue de 0 à 15. A partir de 4/15, un traitement est envisagé.

→ Enfant handicapé : échelle San Salvador

**San Salvador** : cette grille est destinée aux personnes polyhandicapées ou incapables d'utiliser les moyens « classiques » (autisme). Bien qu'elle soit le plus souvent à destination des enfants, elle est parfois utilisée chez les adultes handicapés. Son efficacité ne peut être bonne qu'avec la participation de l'entourage proche (parents, éducateurs) du patient et une bonne connaissance des habitudes du patient. A cet effet, il est obligatoire de remplir un questionnaire afin de connaître ses habitudes. Le score varie de 0 à 40. A partir d'un score de 2 le doute subsiste, il est levé lorsque le score atteint 6 et nécessite en conséquence une prise en charge

→ Douleur chronique et/ou enfant non coopérant : échelle DEGR

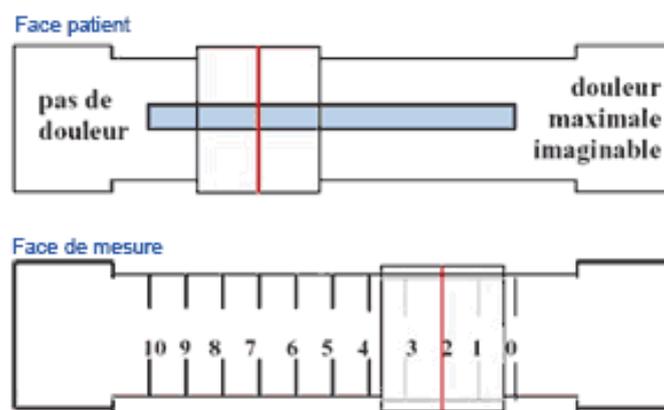
**Echelle DEGR** (Douleur Enfant Gustave Roussy) : en cas de douleurs prolongées (type douleurs cancéreuses) chez l'enfant de 2 à 6 ans. Elle comprend dix items et se réfère à l'état de l'enfant durant les 4 dernières heures. Le score varie de 0 à 40.

b) Chez l'enfant de plus de 5 ans et chez l'adulte

- autoévaluation

→ **Projection de la douleur sur le schéma corporel, dessin du bonhomme** : permet de localiser la douleur et son intensité. On présente un dessin de bonhomme à l'enfant et celui-ci doit colorier les zones qui lui font mal

→ **EVA** (Echelle Visuelle Analogique): à partir de 5-6 ans, elle nécessite l'utilisation d'une réglette qui comporte deux faces distinctes. Celle qui est présentée au patient représente une ligne sur laquelle le sujet va déplacer un curseur (sur une extrémité de la ligne est notée « absence de douleur » et sur l'autre « douleur maximale imaginable »). La face tournée vers le soignant affiche en correspondance une échelle graduée de 0 à 10 (voire de 0 à 100, le chiffre le plus faible correspond toujours à la douleur la plus faible).



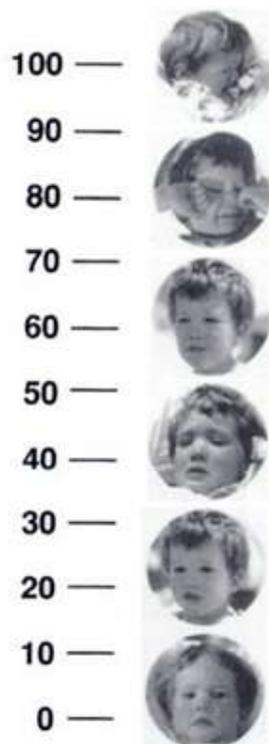
Echelle Visuelle Analogique <sup>23</sup>

→ **QDSA** (Questionnaire Douleur de Saint-Antoine): échelle de vocabulaire pour évaluer quantitativement et qualitativement la douleur. Ce questionnaire contient 58 mots répartis en 16 catégories qui permettent de décrire la douleur.

→ **EVS** (Echelle Verbale Simple) : il s'agit ici d'utiliser des mots simples pour décrire la douleur, comme par exemple « un peu, moyen, beaucoup » chez le jeune enfant

→ **EN** (Echelle Numérique): à partir de 7 ans, on demande au patient de noter sa douleur de 0 à 10 (zéro étant l'absence de douleur et dix, la douleur maximum imaginable)

→ **Echelle de Oucher** : de 3 à 12 ans elle se présente sous forme de photos échelonnées verticalement à côté desquelles une graduation de 0 à 100 permet d'objectiver le résultat sous forme numérique.



Echelle de Oucher<sup>22</sup>

**Echelle BPS** (*Behavioral Pain Scale*): c'est une échelle comportementale de douleur utilisée pour le patient adulte sédaté et ventilé. Elle comporte trois items: l'expression du visage, le tonus des membres supérieurs et l'adaptation au respirateur. Le score varie de 3 à 12.

**San Salvador**

**Questionnaire DN4:** c'est un outil de dépistage des douleurs neuropathiques, il comprend un interrogatoire et un examen clinique. A chaque question, le patient répond par oui ou non. Le score varie de 0 à 10.

- hétéroévaluation: si troubles de la communication verbale → échelle ALGOPLUS

**Echelle ALGOPLUS**: elle est utilisée si l'autoévaluation n'est pas fiable. Elle comporte cinq items portant sur le visage, le regard, les plaintes, le corps et le comportement. Le score varie de 0 à 5. Un score supérieur à 2 permet de diagnostiquer la présence de douleur, un traitement sera alors mis en place.

c) *Chez le sujet âgé*

- lucide : autoévaluation → idem que chez l'enfant de plus de 5 ans et chez l'adulte

- non lucide, peu mobile, non communicant : hétéroévaluation → échelle DEGR, DOLOPLUS, échelle Garonne, ALGOPLUS, DRAD, ECPA

**DOLOPLUS**: c'est une échelle très utilisée chez la personne âgée atteinte de troubles cognitifs ou en incapacité de communiquer. Elle comporte dix items dont des items somatiques, psychomoteurs et psychosociaux. Le score varie

de 0 à 30. Lorsque le score est supérieur à 5/30, la douleur nécessite une prise en charge

**Echelle GARONNE** : grille d'évaluation de la douleur du sujet âgé non communiquant

**DRAD** (Douleur du Rachis : auto-questionnaire de Dallas) : c'est une échelle de qualité de vie spécifique des lombalgies chroniques. Ce questionnaire a été conçu pour permettre au médecin de savoir dans quelle mesure la vie de son patient est perturbée par sa douleur.

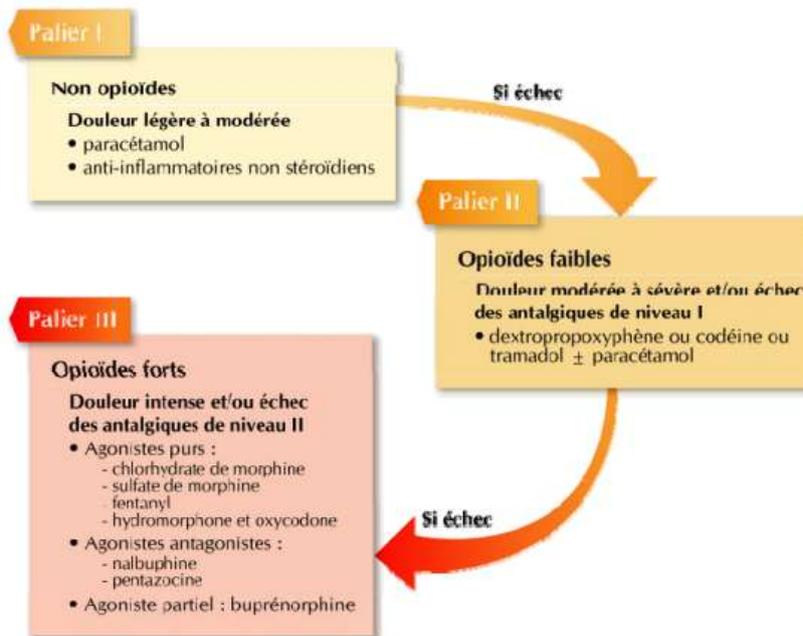
**ECPA** (Echelle Comportementale pour Personnes Âgées) est utilisée en gériatrie pour des personnes présentant des troubles de la parole. Elle ressemble à son homologue pédiatrique : deux temps de notation (au repos et pendant les soins), Elle comprend huit items.

La douleur est un phénomène complexe. Même si la composante physiologique va de soi, nous ne pouvons parler de douleur tant que l'information nerveuse n'a pas atteint les régions supérieures du système nerveux où entrent en jeu les composantes affectives. La perception de la douleur est donc dépendante de nos expériences passées ainsi que du contexte actuel de la situation douloureuse. La douleur est par définition une expérience désagréable, mais elle est essentielle à notre survie. Nous ne pourrions pas vivre sans ce système d'alarme. Néanmoins, ce système se dérègle parfois et un traitement devient alors essentiel. Compte tenu de la multitude de facteurs qui peuvent influencer la perception de la douleur, la mesure de la douleur devient un véritable enjeu. Le traitement doit finalement tenir compte des multiples facettes de la douleur et intégrer l'ensemble des traitements disponibles pour soulager le patient.

## 2) Traitements médicamenteux<sup>24 25</sup>

L'OMS a établi une échelle d'emploi des analgésiques\* selon l'intensité de la douleur évaluée. Elle comprend trois paliers :

- Niveau I : analgésiques périphériques ou non opioïdes
- Niveau II : analgésiques centraux ou opioïdes faibles
- Niveau III : analgésiques agonistes morphiniques forts et agonistes antagonistes
  - ➔ Niveau IIIa : administration des analgésiques par voie orale
  - ➔ Niveau IIIb : administration par voie parentérale ou centrale



Les paliers de prescription de l'OMS <sup>26</sup>

Il faut noter que le dextropropoxyphène du palier 2 a été retiré du marché.

a) Analgésiques périphériques ou non morphiniques ou non opioïdes

Ces médicaments seront utilisés en première intention pour traiter les douleurs de faible à moyenne intensité, peu intenses ou débutantes, avec un EVA compris entre 1 et 4.

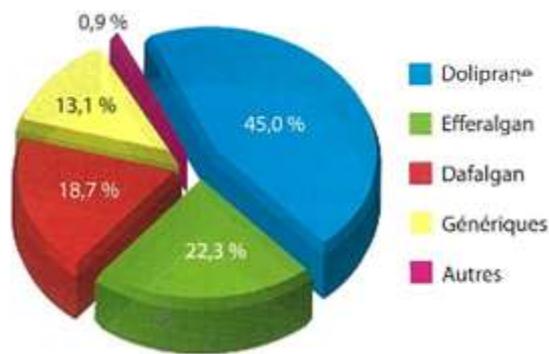
On y retrouve les:

- Non opioïdes antipyrétiques\* : paracétamol
- Non opioïdes antipyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : salicylés (aspirine et dérivés), piroxicam, ibuprofène, diclofénac, célécoxib
- Non opioïdes purs : floctafénine, néfopam

→ Paracétamol



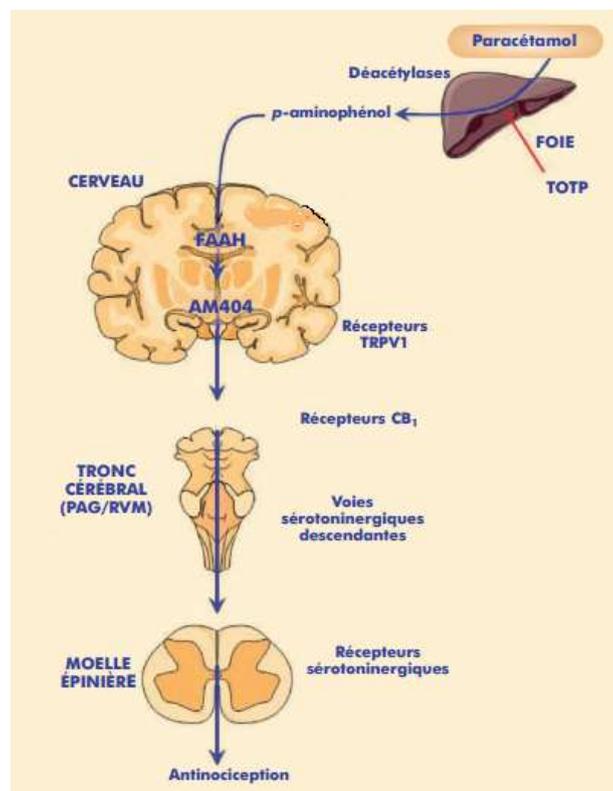
Place du paracétamol dans le marché du médicament <sup>27</sup>



Répartition en volume du paracétamol <sup>27</sup>

Il présente une action analgésique et antipyrétique mais ne possède pas d'action anti-inflammatoire (ce qui le distingue des AINS).

Bien que le paracétamol soit connu depuis longtemps, son mécanisme d'action reste mal connu. Une nouvelle voie de métabolisation du paracétamol a été mise en évidence en 2005. Elle implique la déacétylation hépatique du paracétamol en un composé appelé « p-aminophénol ». Puis ce composé sera transformé au niveau central en une molécule appelée AM404. Cette transformation se fait grâce à l'enzyme Fatty Amide Amino Hydrolase (FAAH). Ce métabolite stimule ensuite directement et/ou indirectement les récepteurs CB1 (récepteurs aux cannabinoïdes). Cela induit un renforcement de la voie sérotoninergique, et une activation des récepteurs sérotoninergiques spinaux inhibant la transmission du message douloureux<sup>28</sup>.



Mécanisme d'action du paracétamol <sup>29</sup>

Sa biodisponibilité\* par voie orale est bonne (70 à 90%). Il se lie faiblement aux protéines plasmatiques, ce qui exclut un risque d'interaction médicamenteuse. On temps de demi-vie plasmatique est de 2-3 heures. Son excrétion est rénale. Une des voies de dégradation du paracétamol est le foie. Via une hydroxylation effectuée par les cytochromes P450, le paracétamol est dégradé en métabolite toxique pour le foie. Ce métabolite sera alors, à dose normale, neutralisé par le glutathion, présent au niveau hépatique.

Le paracétamol est globalement caractérisé par une bonne tolérance. Ses effets indésirables sont très rares aux doses thérapeutiques. Ceci justifie son utilisation très large. Les effets indésirables du paracétamol sont les manifestations cutanées de type allergiques (prurit, érythème, urticaire). De façon exceptionnelle aux doses thérapeutiques, on peut observer : un bronchospasme, des accidents hématologiques (anémie hémolytique, thrombopénie) voire une réaction anaphylactique sévère. Grâce à sa bonne tolérance, c'est l'antalgique à utiliser en première intention chez l'enfant et la femme enceinte ou allaitante.

Sa posologie est de: dose maximale adulte 3g/24h, enfant 60mg/kg/24h (15mg/kg toutes les 6h) en 3 à 4 prises espacées de 4-6h

→ Aspirine et AINS classiques : ibuprofène, kétoprofène, diclofénac...

Les AINS possèdent quatre propriétés pharmacologiques dont l'expression dépend des doses utilisées et des produits :

- anti-inflammatoire
- antalgique
- antipyrétique
- antiagrégant plaquettaire (plus marquée avec l'aspirine)

Ces quatre propriétés sont traditionnellement rattachées à un mécanisme commun : l'inhibition des cyclo-oxygénases ce qui aboutit à une diminution de la synthèse des prostaglandines.

Les prostaglandines sont synthétisées à partir de l'acide arachidonique (lui-même issu des phospholipides membranaires) grâce à la cyclo-oxygénase (COX) dont on distingue deux coenzymes (COX1 et COX2). Il existe des AINS dits « classiques » qui inhibent les deux types de COX et des AINS sélectifs des COX2.

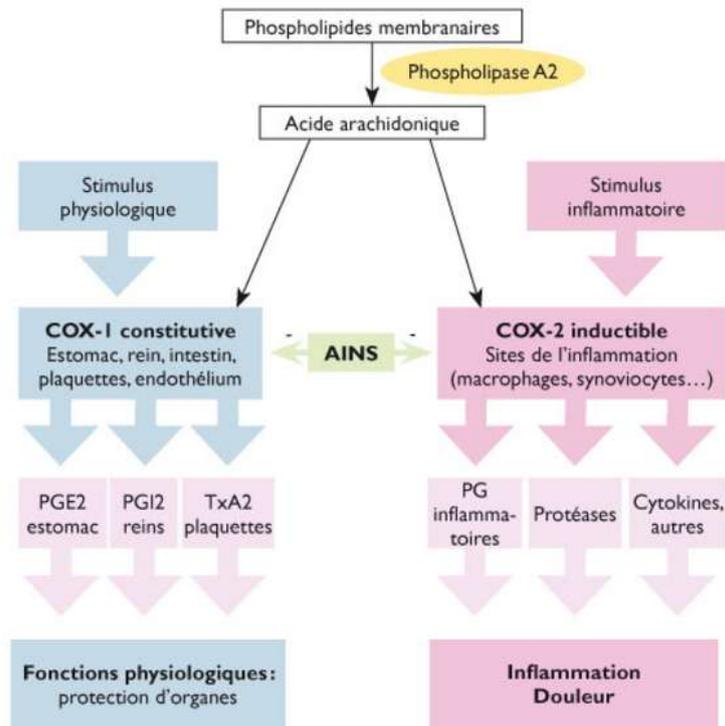


Schéma résumant l'action des AINS <sup>30</sup>

Les propriétés physiologiques des prostaglandines, en cause dans le profil thérapeutique des AINS, sont rappelées dans le tableau ci-après, qui détaille également les situations pathologiques dans lesquelles sont impliquées les prostaglandines. La COX 1 est présente au niveau de l'estomac, des reins, de l'intestin, des plaquettes et de l'endothélium. La COX 2 est présente au niveau des sites de l'inflammation mais aussi au niveau du rein. Ainsi, il est très aisé de déduire les propriétés thérapeutiques ou les effets indésirables communs aux AINS, inhibiteurs des COX, en particulier périphériques.

<b>Principales propriétés physiologiques &amp; implications physiopathologiques des prostaglandines</b>	
<i>Conséquences pour l'aspirine et les A.I.N.S.</i>	
<i>Propriétés physiologiques Implications physiopathologiques</i>	<i>Conséquences</i>
Diminution sécrétion acide gastrique Augmentation sécrétion mucus gastrique ⇒ Protection muqueuse gastrique	Toxicité gastrique (EI/CI)
Sensibilisation des nocicepteurs aux agents algogènes Effet hyperalgésiant médullaire ⇒ Action pronociceptive	Activité antalgique (ET)
Effet vasodilatateur Sensibilisation des vaisseaux aux agents vasodilatateurs ⇒ Action pro-inflammatoire	Activité anti-inflammatoire (ET)
Effet hyperthermisant	Activité antipyrétique (ET)
Régulation de l'agrégation plaquettaire (Prostacycline/Tromboxane A <sub>2</sub> )	Activité antiagrégante(*) (ET/EI/CI)
Augmentation de la filtration glomérulaire	Insuffisance rénale (EI/PE)
Activation du travail utérin	Retard et ralentissement du travail utérin (EI/CI)

ET : effet thérapeutique CI : contre-indication EI : effet indésirable PE : précaution d'emploi  
(\* ) activité temporaire pour les A.I.N.S, prolongée pour l'aspirine.

### Principales propriétés physiologiques et implications physiopathologiques des prostaglandines <sup>5</sup>

L'absorption digestive est compatible avec une administration orale. Le métabolisme est hépatique. La liaison aux protéines plasmatiques est importante (d'où un risque important d'interactions médicamenteuses). L'excrétion est rénale.

Les effets indésirables sont :

- troubles gastro-intestinaux (avec irritation de la muqueuse voire perforation, ulcère, saignement)
- syndromes hémorragiques (en rapport avec le pouvoir antiagrégant plaquettaire)
- accidents rénaux (à type d'insuffisance rénale fonctionnelle), favorisés en cas d'hypovolémie (déshydratation, âge avancé, insuffisance rénale préexistante, fièvre, diurétiques...), d'association avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.
- accidents cutanés (urticaire, prurit)
- manifestations d'hypersensibilité (accidents anaphylactiques)
- troubles neurosensoriels (bourdonnements d'oreilles, céphalées, vertiges)
- troubles hématologiques
- troubles hépatiques (hépatite cytolytique ou cholestatique)

Les contre-indications des AINS sont étroitement liées à leurs propriétés pharmacologiques et à leurs effets indésirables : ulcère gastroduodéal, maladies hémorragiques, antécédents d'hypersensibilité.

Les propriétés des AINS justifient de ne pas les associer ou de prendre des précautions avec:

- les anticoagulants et anti-vitamines K (effet synergique sur l'hémostase déplacement, par l'aspirine, des anti-vitamines K de leur site de liaison aux protéines plasmatiques, irritation par les AINS de la muqueuse gastrique)
- le lithium (diminution de l'élimination du lithium, risque toxique)
- les sulfamides hypoglycémiant (déplacement de leur site de liaison plasmatique et majoration de l'effet hypoglycémiant, risque d'hypoglycémie)

L'évaluation européenne du profil de risque cardiovasculaire des AINS non sélectifs vient de mettre en évidence un risque d'événements thrombotiques artériels plus élevé avec le diclofénac sous forme systémique et à un niveau comparable à celui des inhibiteurs de la COX-2 (célécoxib, étoricoxib). Cela a conduit à la mise en place de nouvelles contre-indications chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive avérée, de cardiopathie ischémique, d'artériopathie périphérique et/ou de maladie vasculaire cérébrale.

Le diclofénac peut provoquer de la rétention sodique et des œdèmes, ainsi qu'une diminution de l'efficacité d'un traitement antihypertenseur ou diurétique.

→ Cas particuliers des coxibs <sup>31</sup>

Ce sont des AINS inhibant sélectivement la COX-2. Ils ont une action anti-inflammatoire, antalgique et antipyrétique à peu près identique, aux posologies conseillées, à celle des AINS non sélectifs. Parmi ces médicaments, il y a le rofécoxib, le célécoxib, le parécoxib et l'étoricoxib.

Les avantages théoriques des coxibs sur les AINS classiques sont d'entraîner moins de troubles digestifs (douleurs gastriques, ulcères), de ne pas déclencher de crise d'asthme chez les asthmatiques chez lesquels les AINS non sélectifs et l'aspirine le font.

Les coxibs, rofécoxib et célécoxib notamment, ont été lancés dans le commerce avec l'indication traitement des douleurs de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde, où ils visaient à supplanter les AINS classiques. Le parécoxib, présenté en solution injectable, est indiqué dans le traitement des douleurs aiguës postopératoires.

Il est apparu que les coxibs, en particulier le rofécoxib, pouvaient avoir des effets indésirables cardiovasculaires graves à type d'infarctus du myocarde notamment. Cet effet indésirable a conduit au retrait du commerce de rofécoxib. L'explication de cette toxicité serait l'inhibition de la biosynthèse de la prostaglandine PGI<sub>2</sub>, ce qui entraîne un effet prothrombotique. Les AINS classiques inhibent à la fois la biosynthèse de PGI<sub>2</sub> (anti-agrégant, vasodilatateur) et de TXA<sub>2</sub> (agrégant, vasoconstricteur). Une utilisation de la COX-1 plaquettaire serait nécessaire pour réduire la toxicité cardiovasculaire des AINS.

Dans la mesure où la COX-2 intervient dans l'ovulation, l'implantation et peut-être l'embryogenèse, les AINS de type COX-2 sont déconseillés chez la femme enceinte dans les premiers mois de la grossesse et au cours des derniers mois pour éviter de prolonger anormalement la grossesse.

De nombreuses indications ont été envisagées pour les coxibs mais leurs effets indésirables cardiovasculaires, sous-estimés au départ, ont freiné l'extension de leurs indications.

#### *b) Analgésiques centraux ou morphiniques faibles*

Ils sont utilisés ici pour des douleurs de moyenne intensité, persistantes ou intenses, rebelles aux antalgiques de niveau I, avec un EVA compris entre 4 et 7. Ils sont dits "centraux" ou "opioïdes faibles", car ils sont actifs sur la perception de la douleur au niveau cérébral. Ils sont utilisés seuls (par exemple le tramadol, la dihydrocodéine), ou en association avec les analgésiques de palier I (par exemple codéine-paracétamol, tramadol-paracétamol).

##### → Codéine <sup>32 33</sup>

La codéine est un alcaloïde naturel extrait du pavot. On le trouve sous forme de dihydrocodéine, ou le plus souvent en association avec le paracétamol. Pour agir, la codéine doit être métabolisée au niveau du foie en morphine via le cytochrome P450 CYP2D6. Seulement 5 à 15 % d'une dose de codéine est transformée en morphine.

Les principaux effets indésirables rapportés avec la codéine sont comparables à ceux des autres opiacés, en particulier des troubles digestifs tels que constipation, nausées et vomissements, et des troubles neurologiques tels que somnolence et vertiges. Il est recommandé de prévenir systématiquement la constipation. Une rétention urinaire peut être observée, notamment chez les personnes dont la fonction rénale est altérée. Des troubles pulmonaires tels que bronchospasme et dépression respiratoire peuvent également survenir. Les autres effets indésirables observés aux doses thérapeutiques sont : sédation, euphorie, myosis, réactions d'hypersensibilité (prurit, urticaire et rash), syndrome douloureux abdominal. En cas d'utilisation prolongée à de fortes doses, il existe un risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal.

La codéine est contre-indiquée en cas d'insuffisance respiratoire, asthme, insuffisance hépatocellulaire, et allaitement en dehors d'une prise ponctuelle.

##### → Tramadol <sup>34</sup>

Le tramadol est un antalgique central à double action : une action opioïde (c'est un agoniste des récepteurs morphiniques  $\mu$ ) et un effet monoaminergique par inhibition de la recapture neuronale de la sérotonine et de la noradrénaline. Il existe des formes à libération immédiate et des formes à libération prolongée.

Le tramadol présente des effets indésirables variables selon les personnes : nausées et vomissements, constipation, vertiges, spasmes des bronches, hypersudation.

Le tramadol est contre-indiqué en cas d'insuffisance respiratoire sévère, d'intoxications aigües ou surdosage avec des produits dépresseurs du SNC (alcool,

hypnotiques, autres analgésiques, ...), chez les patients traités ou ayant reçu dans les quinze jours des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), chez les patients épileptiques non contrôlés par un traitement, et pendant l'allaitement si un traitement au long cours est nécessaire.

### *c) Agonistes morphiniques forts et agonistes-antagonistes*

Ils sont utilisés dans les douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau II, avec un EVA supérieur à 7. Ils sont utilisés en troisième intention.

On distingue :

- Les agonistes purs : morphine, fentanyl, hydromorphone, oxycodone, péthidine
- Les agonistes partiels : buprénorphine, nalbuphine

→ La morphine : elle constitue le produit de référence des opioïdes forts.

### Historique de la morphine <sup>35</sup>

C'est au cours du XIX<sup>e</sup> siècle que les principes actifs de l'opium ont été isolés. L'alcaloïde le plus puissant de l'opium sera découvert par le chimiste allemand Sertürner en 1816. Il le nomme alors « *morphium* », ses effets rappelant le dieu des songes de la Grèce, Morphée. La morphine était née et allait suivre un étrange parcours.

A partir de cette date, une utilisation massive de la morphine contre la douleur est rendue possible tant au niveau hospitalier que sur les champs de bataille. La morphine rend les blessures et les amputations supportables mais celle-ci va aussi se répandre dans la société par cercles concentriques.

Le premier de ces cercles est l'emploi strictement médical de la morphine. Elle est alors prescrite avec insouciance et enthousiasme contre le diabète, l'anémie, l'angor, la syphilis, l'hystérie et même pour le traitement des personnes alcooliques. Au début des années 1820, aucune législation ne restreint la vente et l'usage de la morphine, mais le produit est très cher, ce qui freine dans un premier temps son utilisation. Cependant, le commerce de la morphine se développe et prend un essor inattendu.

Dans les années 1870, les tablettes de morphine sont en vente libre dans des « drugstores » en Europe et aux Etats-Unis. D'abord un produit médical cher, la morphine sera au début réservée aux classes sociales les plus élevées mais se retrouvera par la suite dans tous les rangs de la société car accessible au plus grand nombre à un prix inférieur à celui de l'alcool.

Le second cercle est celui de l'application militaire de la morphine. Ce produit va alors échapper à l'administration médicale pour glisser vers l'automédication. On assistera alors à des détournements occasionnels. Progressivement, la morphine va

se détacher de l'application médicale pour migrer vers l'hédonisme, troisième cercle de la morphine, qui inaugure l'usage récréatif de la morphine.

Le quatrième cercle sera celui de l'autonomie suite à la diffusion de la morphine dans un contexte économique favorable. La morphine entre alors dans les mœurs et s'accompagne d'une nouvelle représentation sociale et symbolique.

Héritage de la psychiatrie naissante, le morphinisme fera son apparition. Décrit comme une maladie d'intoxication, de passion pathologique et d'appétit morbide, cette théorie sera développée par le Docteur Levinstein et le pharmacologue Louis Lewin dès 1877. Ils attirèrent pour la première fois l'attention sur la dépendance physique de la morphine. La manie compulsive d'abuser d'une drogue puissante et toxique apparaît dans le langage médical, la toxicomanie est née.

La diffusion de la morphine et son utilisation massive va durer jusqu'en 1914, date à laquelle entrera en vigueur le *Harrison Narcotics Tax Act* aux Etats-Unis. Celui-ci limitera l'usage de la morphine à la prescription médicale. Cette loi sera suivie par la Grande-Bretagne et la France dès 1916.

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  $\mu$ , présents au niveau de la ME et de différents centres nerveux supra-médullaires. Une action sur d'autres récepteurs opioïdes ( $\sigma$ ), explique les effets psychodysléptiques qui conduisent secondairement au phénomène de pharmacodépendance.

Sa demi-vie est d'environ 2 heures. La morphine a une biodisponibilité par voie orale d'environ 30 % c'est-à-dire qu'une part importante de la morphine est non absorbée ou détruite avant d'atteindre la circulation générale (effet du premier passage hépatique). Cet inconvénient justifie une adaptation des doses. La transformation hépatique de la morphine conduit à différents métabolites actifs ou inactifs dont les deux plus importants sont la morphine-3-glucuronide (non antalgique) et la morphine-6-glucuronide. Ce dernier, très actif, participe vraisemblablement à l'effet antalgique, en particulier lors de traitements chroniques.

<i>Mécanisme d'action</i>	<i>Propriétés pharmacologiques essentielles</i>	<i>Conséquences thérapeutiques essentielles</i>
Agoniste total et préférentiel des récepteurs opiacés $\mu$	Antalgique : action spinale et supraspinale	ET : traitement des douleurs intenses (post- opératoires, cancéreuses...)
	Contraction musculaire lisse	EI : constipation (systématique mais maîtrisable)
	Stimulation du centre du vomissement	EI : nausées, vomissements
	Sédation	EI : somnolence (résolutive)
	Psychodyslepsie	EI : pharmaco- dépendance (rarissime)
	Dépression des centres respiratoires	EI : dépression respiratoire (rare et maîtrisable)
		Autres EI : • prurit • hallucinations/confusions • myosis (signe de surdosage) • sudation, hyperthermie

Profil pharmacologique de la morphine, effets thérapeutiques (ET) et effets indésirables (EI) <sup>5</sup>

Les effets indésirables de la morphine dérivent de ses propriétés pharmacologiques :

- Constipation : presque systématique, elle impose un traitement préventif
- Nausées et vomissements
- Sédation fréquente qui apparaît surtout en début de traitement et lors d'augmentation de posologie
- Hallucinations et confusions
- Prurit
- Dépendances physique et psychique à long terme
- Dépression respiratoire

→ Autres antalgiques opioïdes

L'interaction de tous ces produits avec les récepteurs opioïdes est de trois natures:

- Agoniste total comme la morphine, c'est-à-dire qu'en augmentant les doses, l'effet augmente
- Agoniste partiel comme la buprénorphine (Temgésic®) dont l'efficacité est limitée à un certain niveau ("effet plafond"), même si l'on augmente les doses. S'il prend la place d'un agoniste total plus efficace, il en réduit l'effet
- Antagoniste\* comme la naloxone (Narcan®), c'est-à-dire qui se fixe sur un récepteur ( $\mu$ , par exemple), sans l'activer mais en empêchant un agoniste d'agir (fixation compétitive)

L'effet agoniste  $\mu$  conduit aux mêmes propriétés pharmacologiques que la morphine avec, en fonction des produits, une intensité variable.

Activités	Récepteurs	Produits commercialisés
Agoniste total	mu+	<ul style="list-style-type: none"> <li>• morphine (Moscontin<sup>®</sup>, Skénan LP<sup>®</sup>) (Actiskenan<sup>®</sup>, Sevredol<sup>®</sup>) (Kapanol<sup>®</sup>)</li> <li>• hydromorphone (Sophidone LP<sup>®</sup>)</li> <li>• oxycodone (Oxycontin<sup>®</sup>, Oxynonorm<sup>®</sup>)</li> <li>• fentanyl (Fentanyl Janssen<sup>®</sup>) (Durogesic<sup>®</sup>, Actiq<sup>®</sup>)</li> <li>• alfentanil (Rapifen<sup>®</sup>)</li> <li>• péthidine (Dolosal<sup>®</sup>)</li> <li>• codéine (Codaliprane<sup>®*</sup>, Dafalgan codéine<sup>®**</sup>, Dicodin LP<sup>®</sup>, Efferalgan codéine<sup>®**</sup>)</li> <li>• dextropropoxyphène* (Antalvic<sup>®</sup>, Di-antalvic<sup>®</sup>, Propofan<sup>®***</sup>)</li> <li>• tramadol (Contramal<sup>®</sup>, Ixprim<sup>®</sup>, Topalgic<sup>®</sup>, Zaldiar<sup>®</sup>)</li> </ul>
Agoniste/ Antagoniste	mu+ partiel Kappa- mu- kappa+ partiel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• buprénorphine (Temgésic<sup>®</sup>)</li> <li>• pentazocine (Fortal<sup>®</sup>)</li> <li>• nalbuphine (Nalbuphine serb<sup>®</sup>)</li> </ul>

Classification pharmacologiques des antalgiques opioïdes <sup>5</sup>

Le tableau précédant résume la classification pharmacologique des antalgiques opioïdes. Il distingue les agoniste total (+) et les antagonistes (-). L'astérisque (\*) indique les associations au paracétamol et le double astérisque indique la présence de caféine. Il faut également noter que la naloxone (Narcan®) est antagoniste des récepteurs opiacés (mu, kappa...). Il faut noter que le dextropropoxyfène a été retiré du marché.

Le fentanyl existe sous forme de dispositifs transdermiques (Durogesic®). Il existe également sous forme injectable. Récemment, de nouvelles formes galéniques sont apparues notamment pour le traitement des accès douloureux paroxystiques <sup>36</sup> :

- forme bâtonnet pour absorption par la muqueuse de la face interne de la joue Actiq®
- comprimé sublingual Abstral®
- comprimé gingival d'Effentora®
- pulvérisation nasale d'Instanyl®



Durogesic® <sup>37</sup>



Actiq®<sup>37</sup>



Abstral®<sup>37</sup>



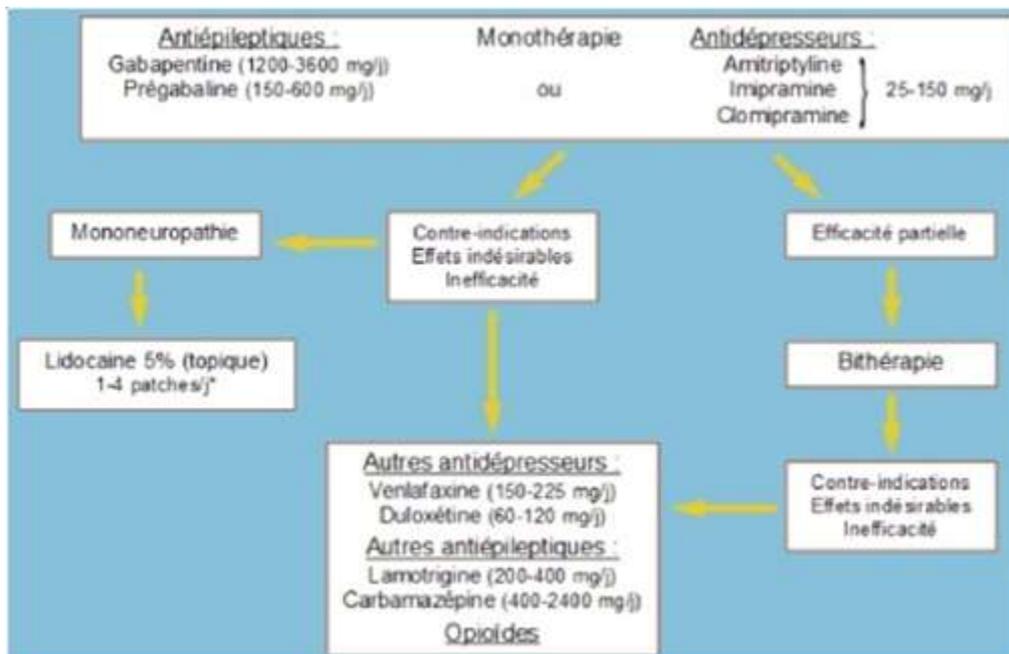
Effentora®<sup>37</sup>



Instanyl®<sup>37</sup>

d) *Prise en charge des douleurs neuropathiques*

Les trois paliers de l'OMS sont peu efficaces, voire inefficaces sur la douleur neuropathique (DN).



Stratégie de prise en charge de la douleur neuropathique (traitements de première et de seconde intention)<sup>38</sup>

En première intention, il est recommandé d'utiliser les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs de la recapture de sérotonine (IRS). On peut également utiliser des antiépileptiques. Enfin, on utilise également la Lidocaïne, anesthésique local, pour traiter ce type de douleur.

En cas d'intolérance ou d'inefficacité des traitements de première intention, on utilise dans ce cas des antalgiques opioïdes comme le tramadol ou l'oxycodone, d'autres antidépresseurs comme la venlafaxine et d'autres antiépileptiques comme la carbamazépine.

Les tableaux suivants résument les traitements actuellement utilisés :

**En 1<sup>ère</sup> intention** (le choix entre ces différentes classes sera fonction du contexte, des comorbidités associées, de leur sécurité d'emploi et de leur coût)

CLASSE MÉDICAMENTEUSE	NOM COMMERCIAL	DCI	POSOLOGIES MOYENNES À MAX.	EFFETS INDÉSIRABLES LES PLUS FRÉQUENTS	AMM OU NIVEAU DE PREUVE (NDP)	INDICATION EN CAS D'AMM	
ANTIDÉPRESSEURS	Tricycliques	Anafranil® et génériques	Clomipramine	10 à 150 mg/j	Sécheresse buccale, constipation, hypotension orthostatique, confusion chez le sujet âgé	OUI	Douleurs neuropathiques de l'adulte
		Laroxyl®	Amitryptiline	25 à 150 mg/j		OUI	Douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte
		Tofranil®	Imipramine	25 à 300 mg/j		OUI	Douleurs neuropathiques de l'adulte
	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	Cymbalta®	Duloxétine	60 à 120 mg/j	Nausées, somnolence, bouche sèche, insomnie, vertiges	OUI	Douleurs neuropathiques diabétiques périphériques de l'adulte
ANTIÉPILEPTIQUES	Neurontin® et génériques	Gabapentine	1200 à 3600 mg/j Réduire les doses chez la personne âgée	Somnolence, constipation, nausées, vertiges	OUI	Douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte telles que neuropathie diabétique et névralgie post-zostérienne de l'adulte	
	Lyrica®	Prégabaline	150 à 600 mg/j maximum		OUI	Neuropathies périphériques (diabétiques et post-zostériennes) et centrales de l'adulte	
ANESTHÉSIQUE LOCAL	Versatis®	Lidocaïne	Pas plus de 3 emplâtres médicamenteux en même temps, pendant 12 h maximum	Réactions locales : érythème, prurit, rash	OUI	Traitement symptomatique des douleurs neuropathiques post-zostériennes	

Médicaments utilisés en première intention dans le traitement des douleurs neuropathiques<sup>39</sup>

**En 2<sup>ème</sup> intention, en cas d'intolérance ou d'inefficacité des traitements de 1<sup>ère</sup> intention (avis possible en consultations douleur).**

<b>ANTALGIQUES OPIACÉS</b>	Palier II (analgésiques morphiniques mineurs)	Topalgic®, Contramal® et génériques	Tramadol	Forme standard : prise toutes les 6 h. Forme LP : prise toutes les 12 h ou 24 h	Nausées, vertiges, constipation	OUI	Douleur modérée à sévères (Crises douloureuses ou douleur inflammatoire associée)
	Palier III	Oxycontin®, Oxynorm®	Oxycodone	Titration individuelle Augmentation de la dose /48-72 h de 30-50%	Nausées, vomissements, anorexie, constipation, sécheresse buccale, somnolence, fatigue, vertiges	NON NDP 1 Grade A*	
<b>ANTIÉPILEPTIQUES</b>		Tégrétol® et génériques	Carbamazépine	200 à 1000 mg/j	Somnolence, constipation, nausées, vertiges	OUI	Douleurs neuropathiques de l'adulte et des névralgies du trijumeau et du glossopharyngien
<b>ANTIDÉPRESSEURS</b> Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline		Effexor® LP 75mg	Venlafaxine	1 à 3 gél/j	Nausées, somnolence, bouche sèche, insomnie, vertiges	NON NDP 1 Grade A*,**	

Médicaments utilisés en seconde intention dans le traitement des douleurs neuropathiques <sup>39</sup>

### 3) Traitements chirurgicaux <sup>37</sup>

La chirurgie de la douleur consiste en l'interruption des voies de la douleur ou en l'installation permanente d'électrodes de stimulation dans le système nerveux central :

- ✓ *L'interruption des voies nociceptives* : la chirurgie de la douleur a initialement été fondée sur cette méthode. Il s'agissait de trouver les nerfs responsables des afférences de la région douloureuse et d'en interrompre la conduite par une section chirurgicale. Les résultats varient d'un patient à l'autre et ceux-ci peuvent malgré tout, continuer à ressentir leurs douleurs
- ✓ *La psychochirurgie* : lobotomie\* bifrontale (lésion des fibres qui relie les lobes frontaux au reste du cerveau : la perception de la douleur ne change pas mais le patient devient indifférent à cette douleur), cingulotomie\*. Ces opérations ne sont utilisées que dans de rares cas bien précis, et même interdites dans certains pays

Cependant, malgré ces approches, aucune d'entre elles ne semblent donner une réponse adéquate et permanente à la douleur chronique.

#### 4) Traitements non médicamenteux <sup>40</sup>

Ils reposent sur trois modèles neurophysiologiques :

- ❖ Le contrôle inhibiteur spécifique par la stimulation des afférences non nociceptives

Sous ce modèle se retrouvent toutes les approches qui consistent en une stimulation périphérique légère et généralement à haute fréquence qui recrutera les afférences non nociceptives de gros calibres ( $A\beta$ ) : TENS (Neurostimulation Electrique Transcutanée ) conventionnel, vibration, massages légers. Ce modèle repose principalement sur la théorie du « *gate control* », selon laquelle le recrutement sélectif des afférences non nociceptives  $A\beta$  inhibe les afférences nociceptives  $A\delta$  et C par le recrutement d'interneurones inhibiteurs.

Le TENS conventionnel est une technique qui utilise les propriétés d'un courant électrique transmis au travers d'électrodes placées sur la peau. C'est une stimulation à haute fréquence (environ 100 Hertz) et à basse intensité.

- ❖ Les contrôles inhibiteurs diffus induits par des stimulations nociceptives (CIDN)

Sous ce modèle se retrouvent toutes les stimulations périphériques intenses voire douloureuses et généralement à basse fréquence qui recrutera les afférences nociceptives ( $A\delta$  et C) et provoquera une libération d'endorphines responsables d'un effet antalgique: TENS-acupuncture, acupuncture, massages de glace, massages profonds. La caractéristique de ce modèle est l'utilisation d'une stimulation douloureuse pour en soulager une autre (contre-stimulation ou contre-irritation). Le TENS-acupuncture ou TENS analgésique s'apparente à l'analgésie par acupuncture électrique. Cependant les aiguilles de l'acupuncture sont remplacées par des électrodes de surface. Elle utilise des stimulations à basse fréquence (de 2 à 10 Hertz) et à haute intensité.

L'acupuncture est une technique connue depuis des millénaires. L'explication traditionnelle orientale veut que la douleur provienne d'un dérèglement entre les deux pôles d'énergie (le yin et le yang). L'acupuncture a pour but de rétablir l'équilibre entre les deux.

- ❖ Le contrôle exercé par les centres supérieurs du SNC

Sous ce modèle se retrouvent toutes les approches comportementales ou cognitives qui permettent de réduire la perception de la douleur : relaxation, hypnose, effet placebo, thérapies cognitivo-comportementales  
L'effet placebo définit la réponse positive d'un sujet à une substance qui n'a aucun effet thérapeutique pour la condition traitée. Cet effet peut être défini par des changements physiologiques et psychologiques bénéfiques, comme une diminution de la douleur, associés à l'utilisation d'un médicament inerte.

# PARTIE 2 : LE CANNABIS THERAPEUTIQUE

## I Généralités

### 1) La plante

Le cannabis est le nom latin du chanvre et, vient du grec *kánnabis*, « chanvre » Il est aussi connu (en tant que stupéfiant) sous le nom de marijuana (herbe) ou haschisch (résine de cannabis) <sup>41</sup>.

Sa classification botanique est la suivante <sup>42</sup> :

- Embranchement : Phanérogames
- Sous-embranchement : Angiospermes
- Classe : Dicotylédones
- Ordre : Urticales
- Famille : Cannabinacées
- Genre : Cannabis
- Espèce : Cannabis L.
- Variétés : *indica*, *ruderalis*...

C'est une plante psychotrope\* de la famille des Cannabinacées et de l'ordre des Urticales. La famille des Cannabinacées est une petite famille qui ne comporte que deux genre : *Cannabis* et *Humulus* (houblon).

La plante de cannabis pousse sous la majorité des climats. Originare d'Asie, plus précisément de la région située entre l'Himalaya et l'Inde, elle s'est ensuite répandue sur tous les continents. De nos jours, elle pousse encore à l'état sauvage dans plusieurs pays de l'Asie du Sud, notamment en Inde, au Népal et au Sri Lanka. Les principales zones de production du chanvre à résine sont le Proche et Moyen orient (Liban, Afghanistan, Pakistan), l'Asie centrale (Kazakhstan), le Maghreb (Maroc), l'Afrique noire (Guinée, Kenya), l'Amérique latine (Venezuela, Colombie, Mexique) et l'Amérique du nord (Californie, Oregon).

Le cannabis est une plante herbacée, annuelle, dioïque (les pieds mâles et femelles sont distincts), apétale (sans corolle) et adventice (qui n'a pas été semée). La plante peut couramment atteindre deux-trois mètres, voire jusqu'à cinq-six mètres si les conditions sont idéales. Les pieds de la plantes sont assez fins. Les fleurs et les feuilles se situent au sommet de la plante. Les fleurs mâles sont assemblées en panicules et composées de cinq pétales et cinq étamines. Les fleurs femelles, quant à elles, sont assemblées en cymes. Les feuilles de cannabis donnent son aspect caractéristique à la plante : en effet, celles-ci sont palmiséquées, c'est-à-dire qu'elles sont formées de cinq à sept segments inégaux (folioles), elliptiques, à bords dentés). Elles sont de couleur verte, opposées.



Feuille de cannabis <sup>57</sup>

La tige est droite, cannelée, plus ou moins ramifiée. Le fruit de la plante est un akène ovoïde (chènevis), il ne contient qu'une seule graine <sup>43</sup>.



Chènevis <sup>57</sup>

L'unique espèce du genre *Cannabis* a été décrite par Linné en 1753, sous le nom de *Cannabis sativa*. Certains auteurs distinguent parfois deux espèces distinctes de chanvre : *Cannabis sativa indica* (chanvre cultivé) et *Cannabis sativa ruderalis* (chanvre sauvage). Il semble cependant que les différences morphologiques ne soient pas suffisamment significatives et stables pour que ces formes puissent être considérées comme des espèces véritables, au sens botanique du terme.

Le *Cannabis sativa*, est une des plantes dont l'utilisation en médecine est la plus ancienne. Toutefois, bien que les propriétés thérapeutiques des préparations à base de cannabis soient connues depuis plusieurs siècles, leur utilisation en tant que psychotrope est de loin la plus populaire.



*Cannabis sativa* <sup>44</sup>

Les cannabinoïdes\* utilisés en thérapeutique sont des composants issus du *Cannabis sativa* car celui-ci en est riche. Il aura donc plusieurs usages : « récréatif » et thérapeutique. Le *Cannabis ruderalis* est, quant à lui, riche en fibres, et pauvre en cannabinoïdes, il sera donc surtout utilisé dans l'industrie textile.

## 2) Composition <sup>45 46</sup>

A ce jour, près de 500 constituants du chanvre ont été découverts : des cannabinoïdes (terpènes), des flavonoïdes, des acides aminés, des protéines comme l'albumine, des sucres, des vitamines, des hydrocarbures, des alcaloïdes, des aldéhydes, des cétones, des acides gras, des pigments....

Son activité psychotrope provient principalement de substances appelées « cannabinoïdes ». Ce sont des phénols à 21 atomes de carbone. Le principal cannabinoïde de la plante est le delta-9 tétrahydrocannabinol ou  $\Delta 9$ -THC. Bien que celle-ci soit la principale substance psycho-active du cannabis, cette plante contient plus de soixante cannabinoïdes qui participent de manière synergique à l'effet psychotrope. Certains cannabinoïdes permettent d'identifier l'origine géographique. L'herbe sauvage de cannabis contient habituellement entre 0,5 et 5 % de THC dans les parties sommitales femelles à maturité. La sélection variétale et l'évolution des techniques de culture ont produit des variétés titrant jusqu'à 30 % de THC. La teneur en THC est aussi affectée par le sexe de la plante : la plante femelle produit des fleurs contenant plus de THC que son homologue mâle. Les cultures à visées thérapeutique et récréative ont généralement une haute teneur en THC. A l'inverse, les cultures réservées à l'industrie ont une faible teneur en THC.

Dans le cannabis, on compte également 21 types de flavonoïdes différents. Ils protègent entre autres les plantes contre les effets néfastes des rayons ultraviolets, ou agissent en tant que colorants végétaux. Dans l'organisme humain, certains types de flavonoïdes présents dans le cannabis possèdent un effet anti-inflammatoire, comme l'apigénine et le cannaflavine A. D'autres, comme le quercétine, sont des substances fortement antioxydantes, qui, par conséquent, protègent les cellules des effets destructeurs des radicaux libres. De plus, l'apigénine possède des effets anxiolytiques.

Entre 10 et 30% de celle-ci est composée de terpènes, qui sont des molécules aromatiques produites dans la résine de la plante. Plus de 100 terpènes ont été identifiés dans la marijuana. Les huiles essentielles de plantes sont principalement composées de terpènes.

Le myrcène est le terpène le plus répandu parmi les variétés de marijuana (jusque 60% de l'HE de certaines plantes), alors qu'il n'est pas présent dans le chanvre textile. C'est un puissant analgésique, anti-inflammatoire et antibiotique. Il possède des effets relaxants, tranquillisants, antispasmodiques et sédatifs. Il agit en synergie\* avec le THC, augmentant ainsi l'effet psychoactif de ce dernier.

Le limonène possède des propriétés antifongiques, anti bactériennes et anti cancer. Il empêche en effet la cascade du gène RAS, qui favorise la croissance des tumeurs.

Il protège également contre le champignon *Aspergillus*. Le limonène est souvent utilisé sous forme de sprays pour soigner la dépression et l'anxiété. Il a aussi pour effet de réduire les remontées acides gastriques, et de stimuler le système immunitaire.

Le carophyllène est un anti-inflammatoire et analgésique local. Il possède aussi des propriétés antifongiques. Ce terpène possède la particularité d'activer sélectivement les récepteurs à cannabinoïdes 2 (CB2), alors qu'il ne s'agit pas d'un cannabinoïde. Cette découverte ouvre la porte à de nombreuses recherches médicales.

Le pinène est utilisé médicalement comme expectorant, broncho dilatateur, anti-inflammatoire, et antiseptique local. Il traverse facilement la barrière hémato-encéphalique où il agit comme inhibiteur de l'acétylcholinestérase. Il en résulte une amélioration de la mémoire. Le pinène améliore également la concentration, la satisfaction personnelle et l'énergie, mais cela peut être contrebalancé par la présence de terpinéol.

Le terpinéol possède une odeur de lilas, ou de fleurs de pommiers et de tilleul. Lors de tests sur des rats, il a réduit leur mobilité de 45%. Cela peut expliquer en bonne partie les effets assommants de certaines plantes de cannabis.

Le bornéol possède un arôme mentholé et camphré. Il est utilisé dans la médecine chinoise contre la fatigue, le stress.

Le linalol possède un effet calmant très puissant, anti-anxiété, et provoque une forte sédation. Lors de tests sur les rats, leur activité fut réduite de 75%. Le linalol est donc en bonne partie responsable des effets assommants et sédatifs de certaines plantes de cannabis. Il possède aussi des propriétés analgésiques et anti-épileptiques.

Le 1,8-cinéole a pour effets de soulager la douleur, et d'améliorer la concentration et l'équilibre interne.

Le nérolidol possède des propriétés antifongiques, anti-malariques et antileishmanienne. Il possède aussi un effet sédatif.

Les autres terpènes que l'on peut retrouver dans la résine de cannabis sont par exemple les phellandrène, phytol, humulène, pulégone, bergamotène, farnésène, D3-carène, ocimène, fenchol, elemène, aromadendrène, bisabolène, et beaucoup d'autres....

Certaines combinaisons de terpènes peuvent fonctionner en synergie (les effets s'additionnent), alors que d'autres sont antagonistes (les effets s'annulent entre eux). Certains terpènes augmentent l'assimilation du THC, alors que d'autres ont une influence sur les circuits de la dopamine et de la sérotonine, deux des principaux régulateurs de l'humeur et du comportement.

On trouve également des sels minéraux provenant de cystholites, et de nombreux cristaux d'oxalate de calcium présents dans les tissus, des alcaloïdes spécifiques (cannabisativine), des phytostérols (type stigmastérol, beta-sitostérol, compestérol, ergostérol), de la vitamine K ainsi que deux pigments (carotène, zanthophylls).

Les constituants qui nous intéressent ici sont les cannabinoïdes. Ils vont être capables d'activer le système cannabinoïde.

## II Le système cannabinoïde

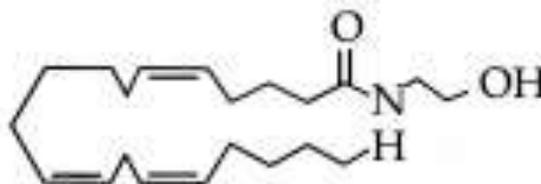
### 1) Les différents types de cannabinoïdes <sup>47</sup>

Les cannabinoïdes sont un groupe de substances chimiques capables d'activer les récepteurs aux cannabinoïdes présents dans le corps. Il en existe trois catégories, selon leur origine :

- les cannabinoïdes endogènes (endocannabinoïdes) : ce sont les ligands endogènes des récepteurs cannabinoïdes. Ils proviennent du métabolisme de l'acide arachidonique. Ils sont synthétisés 'sur demande' dans le système nerveux central et les tissus périphériques puis ils sont inactivés enzymatiquement

Voici quelques exemples d'endocannabinoïdes :

- Anandamide (AEA ou arachidonoyléthanolamide)
- 2-Arachidonoylglycérol (2-AG)
- Acide élimérique (EMAs)
- Palmitoyléthanolamide (PEA)
- Oléyléthanolamide (OEA)



Structure de l'anandamide <sup>48</sup>

Le premier endocannabinoïde à avoir été découvert est l'anandamide. Ces substances jouent un rôle de messagers naturels. Ils transmettent des informations et provoquent des réactions. Ce sont des neurotransmetteurs d'inhibition.

- les cannabinoïdes d'origine végétale, issus de la plante de cannabis (phytocannabinoïdes) : on en dénombre environ soixante, les plus connus sont <sup>49</sup>:

- $\Delta$ 9-tétrahydrocannabinol ( $\Delta$ 9-THC) : responsable des effets psychotropes et addictifs <sup>50</sup>

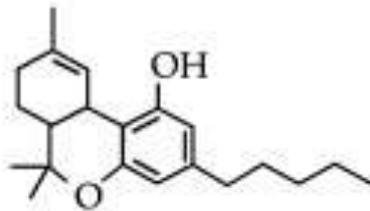
C'est une molécule dérivée du benzopyrane, qui comporte une fonction phénol et est non azotée. Cette molécule est liposoluble, hydrophobe et soluble dans l'alcool. L'isomère actif est l'isomère lévogyre, il s'isomérisse en  $\Delta$ 8-THC ou se transforme en cannabinol et cannabidiol. Sa demi-vie est de 96 heures. Son élimination se fait par voie rénale, sudorale et digestive.

La teneur en  $\Delta^9$ -THC varie selon la provenance géographique de la plante, de son âge, des conditions de culture et du type de chanvre.

Ses métabolites sont <sup>51</sup>:

- 11-hydroxy-tétrahydrocannabinol véhiculé dans le sang par l'albumine et ayant une action psychoactive
- le  $8\beta$ -hydroxy- $\Delta^9$ - tétrahydrocannabinol, qui possède aussi un effet psychoactif mais négligeable car rapidement dégradé
- le  $8\beta,11$ -dihydroxy-  $\Delta^9$ - tétrahydrocannabinol et le  $8\alpha$ -hydroxy-  $\Delta^9$ - tétrahydrocannabinol n'ayant pas d'activité psychoactive
- le 11-nor-9-carboxy-  $\Delta^9$ - tétrahydrocannabinol n'ayant aucune activité pharmacologique

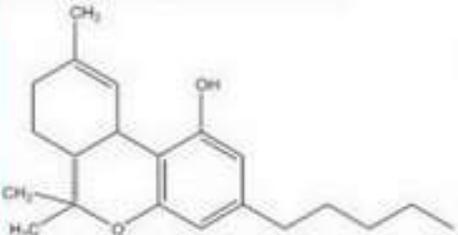
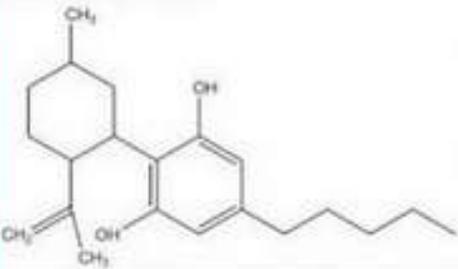
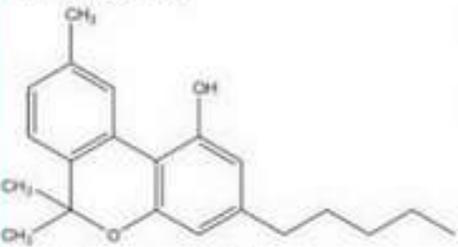
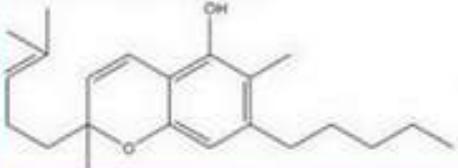
Grâce à sa structure lipophile, le  $\Delta^9$ -THC atteint le cerveau et exerce, ainsi que ses métabolites une activité psychostimulante mais aussi psycho-dépressive. Il provoque une ébriété, détériore la vigilance, la mémorisation, les capacités psychomotrices et la perception du temps.



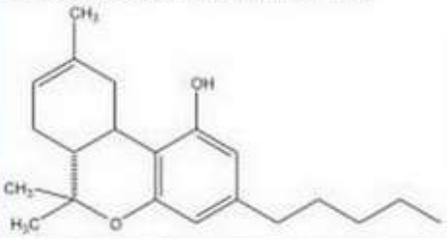
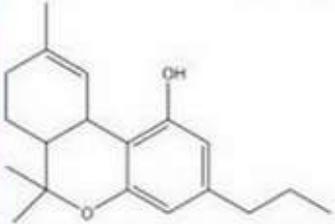
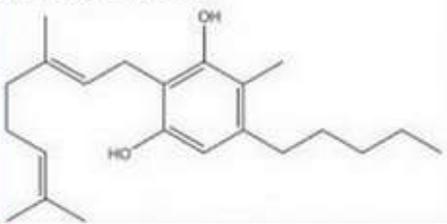
Structure du  $\Delta^9$ - tétrahydrocannabinol <sup>52</sup>

- cannabidiol (CBD) : c'est un composé diphenolique avec des effets anti-inflammatoires et antipsychotique
- cannabinol (CBN): c'est un produit de transformation du  $\Delta^9$ -THC par oxydation, composé dibenzopyranique, non psychoactif, il possède des effets anti-inflammatoires et analgésiques
- cannabigérol (CBG)
- cannabichrome (CBC)
- cannabitriol (CBTL)
- $\Delta^8$ -tétrahydrocannabinol ( $\Delta^8$ -THC)
- cannabicyclol (CBL)
- cannabielsoin (CBE)
- cannabinodiol (CBND)

Nous pouvons résumer les structures chimiques ainsi que les différentes caractéristiques des différents cannabinoïdes dans les tableaux suivants :

Structure*	Concentration† (% dry weight)	Boiling Point °C‡	Properties
<p><b>Δ-9-tetrahydrocannabinol (THC)</b></p> 	0.1-25%	157	Euphoriant Analgesic Antiinflammatory Antioxidant Antiemetic
<p><b>cannabidiol (CBD)</b></p> 	0.1-2.89%	160-180	Anxiolytic Analgesic Antipsychotic Antiinflammatory Antioxidant Antispasmodic
<p><b>cannabinol (CBN)</b></p> 	0.0-1.6%	185	Oxidation breakdown product Sedative Antibiotic
<p><b>cannabichromene (CBC)</b></p> 	0.0-0.65%	220	Antiinflammatory Antibiotic Antifungal

Structures et propriétés des principaux cannabinoïdes <sup>53</sup>

Structure*	Concentration† (% dry weight)	Boiling Point °C‡	Properties
Δ-8-tetrahydrocannabinol (Δ-8-THC) 	0.0-0.1%	175-178	Resembles Δ-9-THC Less psychoactive More stable Antiemetic
tetrahydrocannabivarin (THCV) 	0.0-1.36%	< 220	Analgesic Euphoriant
cannabigerol (CBG) 	0.03-1.15%	MP 52	Antiinflammatory Antibiotic Antifungal

### Structures et propriétés des principaux cannabinoïdes <sup>53</sup>

En règle générale, seuls trois ou quatre types de cannabinoïdes différents sont présents en concentration significative dans une seule plante, tandis que les autres types ne sont présents qu'en très faibles quantités. Les variétés de cannabis psychotropes ont une teneur en Δ9-THC allant de 1 à 25%. Dans le chanvre destiné au textile, en revanche, le taux de cannabidiol varie entre 0,5 et 1%.

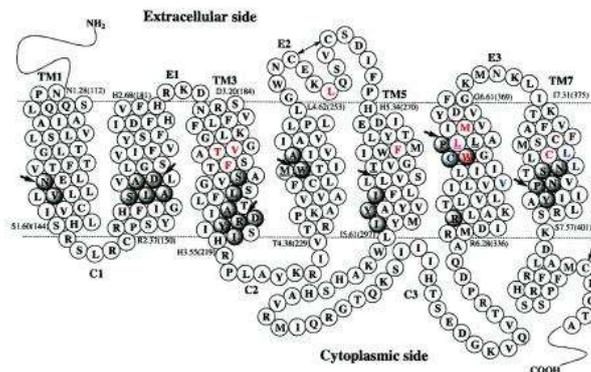
- les cannabinoïdes synthétiques : par exemple l'acide ajulémiqque, la nabilone, le dronabinol

### 2) Les récepteurs aux cannabinoïdes <sup>54 55</sup>

En 1987, il a été démontré pour la première fois que la plupart des effets attribués aux cannabinoïdes sont dus à leur liaison à des sites spécifiques. Ces sites sont appelés « récepteurs aux cannabinoïdes ». Selon l'endroit où se trouvent ces récepteurs, leur activation va provoquer des effets très différents.

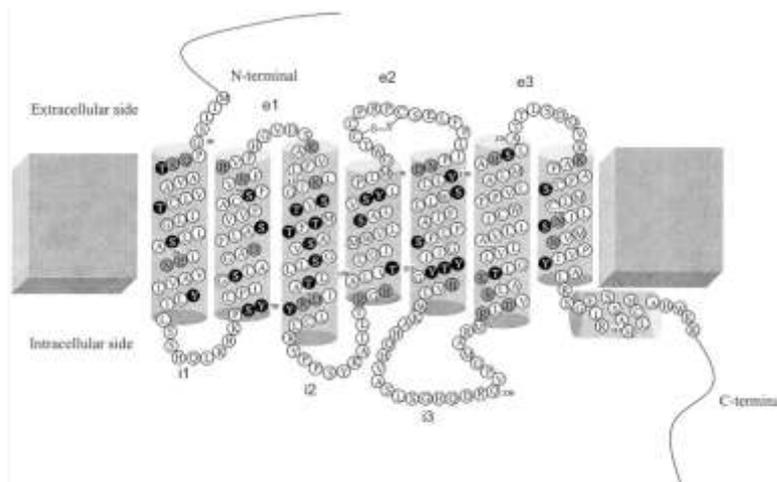
Deux types de récepteurs ont été identifiés :

- Les récepteurs de type I ou CB1 : ils se situent surtout dans le système nerveux central mais aussi dans quelques tissus périphériques (testicules, cœur, cellules immunes, endothélium vasculaire). Ils provoquent les effets psychotropes que l'on veut éviter. Leur rôle principal consiste en l'inhibition du relargage de neurotransmetteurs, comme la dopamine, le glutamate et le GABA.

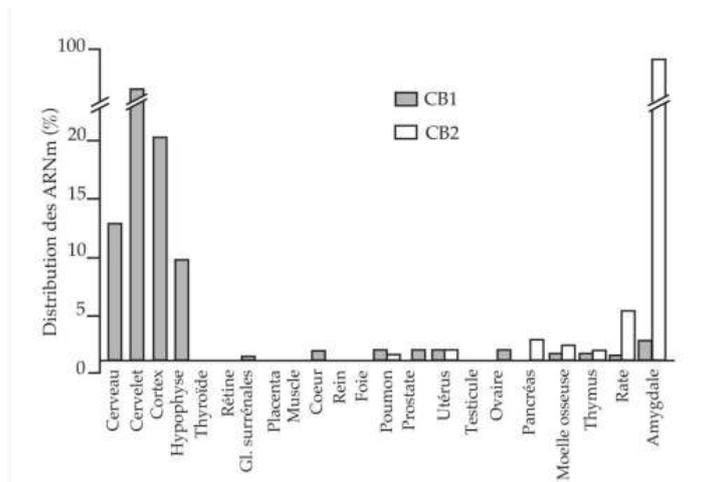


Structure du récepteur CB1 <sup>56</sup>

- Les récepteurs de type II ou CB2 : ils se situent au niveau du système immunitaire comme la rate mais aussi au niveau du thymus, des amygdales et du pancréas



Structure du récepteur CB2 <sup>56</sup>



Localisation des différents récepteurs aux cannabinoïdes <sup>57</sup>

Ces récepteurs sont des récepteurs à sept hélices transmembranaires couplés aux protéines G.

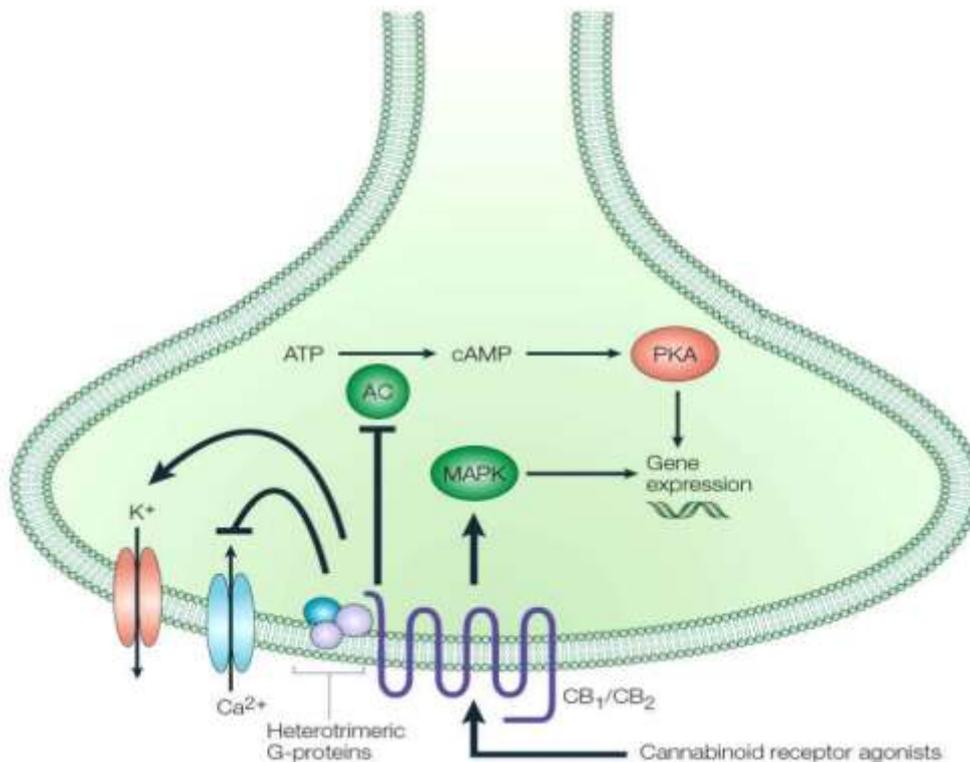
Les phytocannabinoïdes et les cannabinoïdes synthétique agissent sur l'organisme de manière similaire aux endocannabinoïdes. Ils se lient à des sites spécifiques appelés « récepteurs cannabinoïdes ». Ensemble, les endocannabinoïdes et leurs récepteurs forment le système cannabinoïde qui joue un rôle important, notamment dans la régulation de l'appétit, dans la perception des informations sensorielles ou celles relatives à la douleur ainsi que dans la coordination des mouvements.

Cannabinoïdes exogènes	CB <sub>1</sub>	CB <sub>2</sub>
<b>Naturels</b> Δ <sup>9</sup> -THC	++	++
<b>et non psychoactifs</b>		
Cannabinol	+	++
Cannabidiol	0	±
<b>Synthétiques</b>		
Dronabinol (Marinol®)	++	++
Nabilone (Cesamet®)	++	++
Lévonantradol	+	+
HU-210 (expérimental)	++	++
WIN 55.212-2 (expérimental)	+	++
<b>Endocannabinoïdes</b>		
Anandamide	+	±
2-arachidonylglycérol	+	+
Palmitoylethanolamide	0	±

Affinité des cannabinoïdes aux récepteurs CB1 et CB2 <sup>58</sup>

### 3) Le système cannabinoïde endogène <sup>59 60 61</sup>

Les cannabinoïdes issus du cannabis agissent sur l'organisme de manière similaire aux endocannabinoïdes.



Action des endocannabinoïdes sur trois voies de signalisation <sup>47</sup>

Les endocannabinoïdes agissent principalement sur trois voies de signalisation : la modulation de l'adénylate cyclase (AC), la modulation de la perméabilité de certains canaux ioniques et l'activation de la voie des protéines kinases activées par des agents mitogènes (MAP kinases/MAPK).

Les endocannabinoïdes sont les dérivés d'acide arachidonique qui sont synthétisés « sur demande » à partir de précurseurs phospholipides membranaires pour répondre au besoin des cellules. La production de l'anandamide implique principalement le transfert de l'acide arachidonique de la phosphatidylcholine à la phosphatidyléthanolamine par le N-acyltransférase (NAT) pour aboutir à la N-arachidonoylphosphatidyléthanolamine (NAPE). La NAPE est donc hydrolysée pour former l'anandamide par une phospholipase D spécifique de la NAPE. Par contre, le 2-AG est principalement synthétisé au moyen d'une hydrolyse à la phospholipase C $\beta$  du phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate avec l'acide arachidonique pour produire du diacylglycérol (DAG). Le DAG est donc hydrolysé par la DAG lipase pour former le 2-AG.

Les endocannabinoïdes tels que l'anandamide et le 2-AG, de même que les phytocannabinoïdes, se lient (avec affinité et efficacité variantes) aux récepteurs CB1 et CB2 et les activent, ces derniers étant des récepteurs couplés aux protéines G (GPCR) qui activent la cascade de signalisation à dépendance Gi/Go.

L'activation des récepteurs CB1 ou des récepteurs CB2 couplés négativement aux protéines Gi/Go aboutit à l'inhibition de l'activité de l'enzyme adénylate-cyclase, à une baisse de l'accumulation de l'AMP cyclique avec une baisse correspondante de

l'activité de la protéine kinase A. En effet, L'adénylate cyclase est l'enzyme responsable de la production d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc), l'un des principaux seconds messagers intracellulaires. L'inhibition est réversible et dose-dépendante. La baisse d'AMPc dans la cellule entraîne une inhibition de la protéine kinase A (PKA).

L'activation des récepteurs CB1 ou des récepteurs CB2 couplés aux protéines Gi/Go aboutit également à l'inhibition de l'influx calcique ( $Ca^{2+}$ ) à travers divers canaux du  $Ca^{2+}$ . Ces canaux calciques ont impliqués dans le contrôle de la libération de neurotransmetteurs. Elle entraîne aussi la stimulation de canaux  $K^+$  entrants et les cascades de signalisation des protéines kinases activées par des agents mitogènes.

Les MAP kinases jouent un rôle clef dans les processus de différenciation morphologique et de survie neuronale. Les cannabinoïdes sont capables d'activer la voie des MAP kinases. Cet effet est dose-dépendant. Le couplage des récepteurs cannabinoïdes à cette voie de signalisation « mitogénique » des MAP kinases pourrait être une étape dans l'expression de gènes.

L'anandamide a un effet agoniste partiel sur les récepteurs de CB et se lie avec un peu plus d'affinité au CB1 par rapport aux récepteurs CB2. Le 2-AG semble bien se lier également aux deux récepteurs CB (avec un peu plus d'affinité pour le CB1) mais avec plus de puissance et d'efficacité par rapport à l'anandamide aux récepteurs CB.

Dans le système nerveux central, l'effet global de l'activation du récepteur CB1 est la répression de la libération des neurotransmetteurs (5-hydroxytryptamine, glutamate, acétylcholine, GABA, noradrénaline, dopamine, D-aspartate, cholécystokinine) au niveau des synapses inhibitrices et excitatrices avec des effets à court et à long terme. L'inhibition de la libération des neurotransmetteurs intervient au moyen d'un mécanisme de signalisation rétrograde par lequel les endocannabinoïdes synthétisés et libérés depuis les neurones postsynaptiques se répandent vers l'arrière à travers la fente synaptique et se lient aux récepteurs CB1 situés sur les terminaisons présynaptiques. C'est ce mécanisme de signalisation rétrograde qui permet de régler la neurotransmission de manière spatio-temporelle précise. Dans les cellules immunitaires, l'activation des récepteurs CB2 empêche la libération des cytokines ou des chimiokines, et la migration des neutrophiles et des macrophages, entraînant des effets régulateurs complexes sur la fonction du système immunitaire.

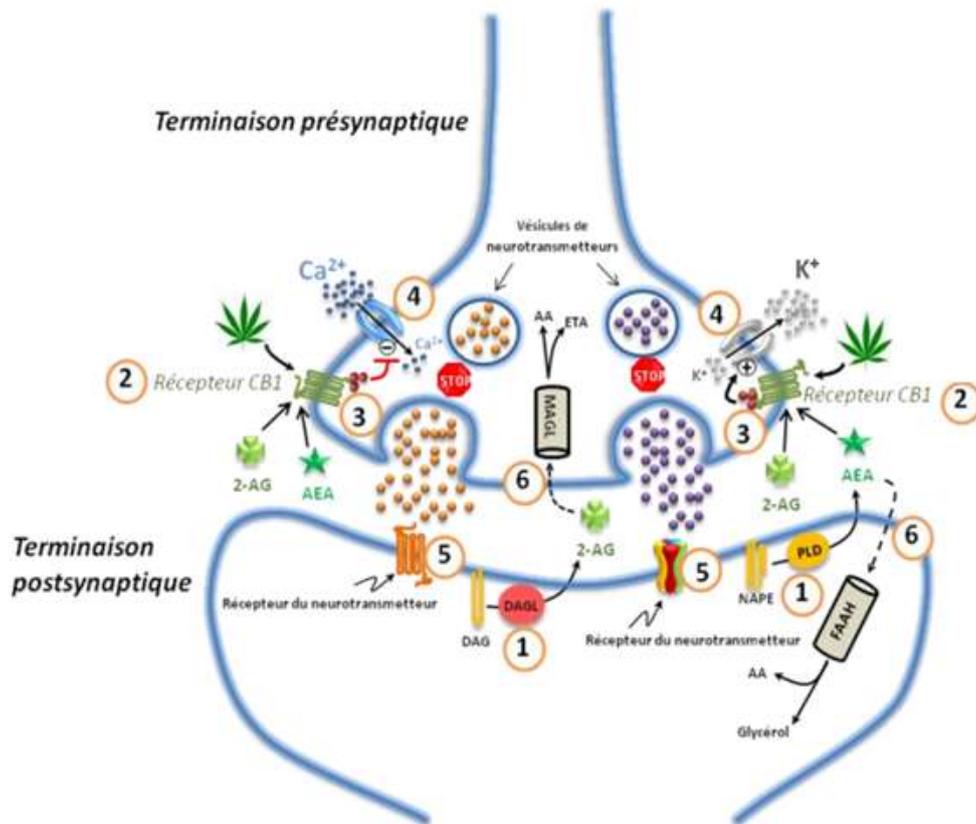


Schéma montrant l'action des endocannabinoïdes <sup>62</sup>

(1) Les endocannabinoïdes sont fabriqués « sur demande » au niveau des terminaisons postsynaptiques: l'anandamide (AEA) est produit à partir de l'hydrolyse effectuée par l'intermédiaire de la phospholipase-D (PLD) du lipide membranaire N-arachidonoylphosphatidyléthanolamine (NAPE), le 2-AG est issu de l'hydrolyse effectuée par l'intermédiaire de la diacylglycérol lipase (DAGL) du lipide membranaire diacylglycérol (DAG).

(2) Ces endocannabinoïdes (AEA et 2-AG) se répandent de façon rétrograde vers les terminaisons présynaptiques et, à l'instar des cannabinoïdes exogènes tels que le THC (issus du cannabis), le dronabinol et le nabilone, ils se lient et activent les récepteurs présynaptiques CB1 couplés aux protéines G.

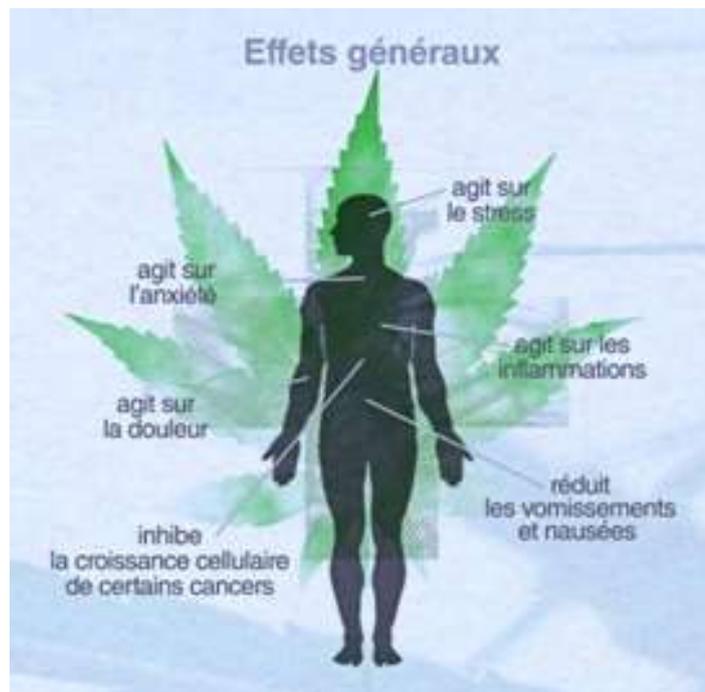
(3) La liaison des phytocannabinoïdes et des endocannabinoïdes aux récepteurs CB1 déclenche l'activation et la libération des protéines G<sub>o</sub> et G<sub>i</sub> des récepteurs CB et inhibe l'adénylyl-cyclase, entraînant ainsi une baisse de l'AMP cyclique et l'activité de la protéine kinase A.

(4) La libération des protéines G<sub>o</sub> et G<sub>i</sub> aboutit aussi à l'ouverture des canaux K<sup>+</sup> entrants engendrant l'hyperpolarisation des terminaisons présynaptiques ainsi que la fermeture des canaux Ca<sup>2+</sup> interrompant la libération des neurotransmetteurs inhibiteurs et excitateurs emmagasinés (le glutamate, le GABA, la 5-hydroxytryptamine, l'acétylcholine, la noradrénaline, la dopamine, le D-aspartate et la

cholécystokinine), lesquels (5) une fois libérés se répandent et se lient aux récepteurs postsynaptiques (6).

L'anandamide et le 2-AG rentrent dans les terminaisons nerveuses post ou présynaptiques où ils sont respectivement catabolisés par l'hydrolase d'amide d'acide gras (FAAH) ou la monoacylglycérol-lipase (MAGL) produisant soit l'acide arachidonique (AA) et l'éthanolamine (ETA) soit l'acide arachidonique et le glycérol.

#### 4) Effets des phytocannabinoïdes



Les effets généraux des cannabinoïdes <sup>63</sup>

Les effets généraux sont une action sur l'anxiété, le stress, la douleur. Il y a également une action sur les inflammations, une réduction des nausées et vomissements. De plus, il y a une inhibition de la croissance cellulaire de certains cancers.



Frise chronologique montrant les découvertes des différents cannabinoïdes ainsi que leurs effets spécifiques <sup>64</sup>

Les astérisques indiquent que ces cannabinoïdes sont développés dans le marché des médicaments à base de cannabis.

#### a) Effets du $\Delta 9$ -THC <sup>47</sup>

Le  $\Delta 9$ -THC possède un large spectre de propriétés. C'est à lui qu'on attribue de nombreux effets, aussi bien psychoactifs que thérapeutiques.

- ✓ Sur le psychisme et la perception : bien connu comme psychotrope, le THC procure au cannabis les effets suivants : sédation, euphorie, sensation de bien-être, angoisses, hallucinations, troubles de la mémoire/concentration, troubles du langage, de la coordination motrice
- ✓ Sur le système nerveux : Il provoque un effet analgésique, une relaxation des muscles, une augmentation de l'appétit, et un effet anti-émétique

- ✓ Sur le système cardio-vasculaire : Il provoque une augmentation du rythme cardiaque, une vasodilatation, une hypotension, des vertiges
- ✓ Sur le système digestif : Il diminue les contractions musculaires de l'estomac et ralentit le transit
- ✓ Sur le système immunitaire : Il diminue les inflammations et a un effet antiallergique
- ✓ Au niveau des voies respiratoire: Il provoque une dilatation des bronches, une réduction de la sécrétion de salive, d'où une sensation de bouche sèche
- ✓ Au niveau des yeux : Il provoque un rougissement de la conjonctive, une diminution de l'écoulement des larmes et une baisse de la pression oculaire

Il possède également un effet antipyrétique.

Toutes ces propriétés sont étudiées pour pouvoir apporter un bénéfice thérapeutique réel et nouveau, sans nuire au patient.

#### *b) Effets des autres phytocannabinoïdes <sup>46</sup>*

Une grande partie des renseignements pharmacodynamiques sur le cannabis renvoie aux effets du principal constituant, le  $\Delta 9$ -THC, qui a un effet agoniste partiel sur les deux récepteurs CB et agit au niveau des récepteurs non CB et d'autres cibles, et est responsable des effets psychoactifs du cannabis par l'entremise de ses actions sur le récepteur CB1. Le  $\Delta 8$ -THC, un isomère du  $\Delta 9$ -THC, se trouve en des quantités plus réduites dans la plante (64), mais tout comme le  $\Delta 9$ -THC, il a un effet agoniste partiel sur les deux récepteurs CB et son efficacité et sa puissance sont relativement les mêmes que ceux du  $\Delta 9$ -THC dans des essais in vitro. Une étude in vivo chez l'animal et une étude clinique laissent supposer que le  $\Delta 8$ -THC serait un antiémétique beaucoup plus puissant que le  $\Delta 9$ -THC.

Le cannabinoïde est un produit de l'oxydation du  $\Delta 9$ -THC et représente 10 % de l'activité de celui-ci. Peu d'études font cas de ses effets, mais d'après un nombre restreint d'études in vitro, il aurait certaines propriétés immunosuppressives.

Le cannabigérol est un agoniste partiel des récepteurs CB1/2 et d'après un nombre restreint d'études in vitro, il pourrait avoir certaines propriétés anti-inflammatoires et analgésiques. Il pourrait aussi bloquer les récepteurs sérotoninergiques 5HT1 et agir comme agoniste du récepteur- $\alpha 2$  adrénergique.

Le cannabidiol n'a pas d'effet psychoactif, et ne semble pas se lier aux récepteurs CB1 ou CB2. Les résultats d'études précliniques suggèrent que le CBD pourrait avoir des effets anti-inflammatoires, analgésiques, anti-nausées, antiémétiques, antipsychotiques, anti-ischémiques, anxiolytiques et antiépileptiques.

Le tétrahydrocannabivarine (THCV) a un effet antagoniste sur le récepteur CB1 et un effet agoniste partiel sur le récepteur CB2. Il aurait des propriétés antiépileptiques.

### **III Le cannabis thérapeutique**

#### **1) Etudes sur le cannabis médical**

Les études concernant le cannabis thérapeutique et les différents types de douleurs sont récentes. Des études précliniques chez l'animal prédisent que les cannabinoïdes devraient soulager autant la douleur aiguë que chronique. Toutefois, les résultats des deux modèles expérimentaux de la douleur chez les volontaires humains et des essais cliniques auprès des patients souffrant de douleur suggèrent que les cannabinoïdes seraient plutôt plus efficaces contre la douleur chronique qu'aiguë <sup>65 66 67</sup>.

#### ***a) Douleurs aiguës***

Chez le volontaire sain, deux études utilisant de la marijuana inhalée ont montré des effets modestes mais éventuellement significatifs à fortes doses dans le traitement de la douleur aiguë. Une action synergique entre la morphine administrée en intraveineuse et le THC *per os* a été observée également chez des volontaires, la morphine et le THC ne modifiant pas les scores de douleur par eux-mêmes.

#### ***Études précliniques***

Un certain nombre d'études précliniques portent à croire que l'anandamide, le THC et certains cannabinoïdes synthétiques bloquent les réactions à la douleur dans différents modèles animaux de douleur aiguë. Toutefois, en dépit des résultats obtenus dans des études précliniques, les résultats des études sur l'usage du cannabis ou des pour soulager la douleur aiguë induite de façon expérimentale chez les humains restent contrastés.

#### ***Études cliniques avec le cannabis fumé*** <sup>68 69 70</sup>

Une étude par Hill auprès de 26 hommes fumeurs du cannabis n'a pas démontré d'effet analgésique du cannabis fumé. Cette étude a néanmoins rapporté une *augmentation* de la sensibilité sensorielle et à la douleur au stimulus appliqué. En revanche, Milstein a démontré que le cannabis fumé a accru la tolérance à la douleur d'un stimulus de pression chez des sujets n'ayant jamais consommé de cannabis. Un essai par permutation et randomisé plus récent, mené à double insu et contrôlé avec placebo a examiné les effets de trois doses différentes de cannabis fumé sur la douleur et sur l'hyperalgésie chez 15 volontaires. Les effets semblaient dépendre de la dose et du temps. Aucun effet n'a été observé 5 minutes après la fumée, mais l'analgésie a été observée 45 minutes après la fumée et seulement avec la dose médiane du cannabis fumé. Une faible dose n'a eu aucun effet. En revanche, une forte a été associée à une hyperalgésie considérable.

#### ***Études cliniques avec le THC par voie orale et l'extrait de cannabis*** <sup>71</sup>

Une étude en permutation et randomisée, menée à double insu et contrôlée avec placebo auprès de 12 volontaires n'ayant jamais consommé de cannabis chez qui l'on a administré une seule dose par voie orale de 20 mg de  $\Delta$ 9-THC, a rapporté l'absence d'un effet analgésique significatif après exposition à des stimuli (pression, chaleur, froid et stimulation électrique transcutanée). En outre, une hyperalgésie considérable a été observée dans le test de la douleur causée par la chaleur. Les effets secondaires psychotropes et somatiques étaient courants et comprenaient l'anxiété, des hallucinations, des pensées, des idées, et l'humeur étranges, la désorientation, l'euphorie, les nausées, la céphalée et les étourdissements.

### ***Études cliniques avec la nabilone*** <sup>72 73</sup>

Une étude par permutation, randomisée, menée à double insu et contrôlée avec placebo d'une dose unique par voie orale du nabilone n'a indiqué aucun effet analgésique lors d'un stimulus de douleur tonique provoquée par la chaleur. Toutefois, un effet antihyperalgésique a été observé à la plus forte dose administrée mais seulement chez les femmes. Des réactions indésirables sévères) ont été rapportées seulement à la plus forte dose d'administration chez quatre sujets, entraînant leur retrait de l'étude. Une revue récente porte à croire qu'il y aurait peu de preuves convaincantes d'une baisse significative de la douleur aiguë dans des études expérimentales ou cliniques des cannabinoïdes chez l'humain.

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.

### ***b) Douleurs chroniques*** <sup>74 75 76 77</sup>

L'efficacité anti-nociceptive des cannabinoïdes a été catégoriquement démontrée dans plusieurs modèles animaux de douleur inflammatoire et neuropathique. De plus, les conclusions de ces études suggèrent que la modulation du système endocannabinoïde, par l'administration d'agonistes des récepteurs cannabinoïdes spécifiques ou par l'élévation des niveaux d'endocannabinoïdes, supprime l'hyperalgésie et l'allodynie induites par divers états neuropathiques.

En ce qui concerne le cannabidiol, quoique son administration chronique par voie orale ait effectivement diminué l'hyperalgésie sur un modèle de souris de douleur inflammatoires, de tels parallèles n'ont pas été relevés chez les humains à ce jour. Par contraste, la nabilone n'était pas aussi efficace que le CBD si administré au tout début, mais il semblait avoir un faible effet bénéfique lorsqu'il était administré plus tard au cours de la maladie.

De nombreuses études ont été réalisées chez des patients souffrant de douleurs chroniques que l'on peut classer dans cinq groupes : douleurs neuropathiques (incluant douleurs associées au SIDA et lésions nerveuses traumatiques), douleurs liées à un cancer, douleurs associées à la sclérose en plaque, douleurs musculo-squelettiques et firomyalgies.

Principales affections médicales et paramètres secondaires connexes (s'il en existe) pour lesquels les bienfaits ont été observés	Pourcentage et dose de $\Delta^9$ -THC (si connus)	Durée de l'essai; et nombre de patients ou participants
Perte de poids liée au VIH/SIDA	1 cigarette de cannabis (~800 mg) contenant 1,8 % ou 3,9 % de THC en poids, fumée une fois par jour (c.-à-d. une dose par jour) (~14 à 31 mg de $\Delta^9$ -THC par jour)	8 séances au total (3 séances par semaine) 30 participants
Perte de poids liée au VIH/SIDA; trouble de l'humeur et l'insomnie dus à la maladie	1 cigarette de cannabis (~800 mg) contenant 2,0 % ou 3,9 % de THC en poids, fumée 4 fois par jour (c.-à-d. quatre doses par jour) (~64 à 125 mg de $\Delta^9$ -THC par jour)	4 jours au total 10 participants
Spasticité et douleur causées par la sclérose en plaques	1 cigarette de cannabis (~800 mg) contenant 4 % de THC en poids, fumée une fois par jour (c.-à-d. une dose par jour) (~32 mg de $\Delta^9$ -THC par jour)	3 jours au total 30 patients
Douleur neuropathique chronique du système nerveux central et périphérique (étiologies diverses)	1 cigarette de cannabis (~800 mg) contenant 3,5 % ou 7 % de THC en poids, fumée en bouts sur une période de 3 h (c.-à-d. une dose par jour)	1 jour au total 38 patients
Douleur neuropathique chronique causée par la neuropathie sensorielle liée au VIH	1 cigarette de cannabis (~800 mg) contenant 3,56 % de THC en poids, fumée trois fois par jour (c.-à-d. 3 doses par jour) (~96 mg de $\Delta^9$ -THC par jour)	5 jours au total 25 patients

Douleur neuropathique chronique associée au VIH réfractaire à d'autres médicaments	1 cigarette de cannabis (~800 mg) contenant entre 1 et 8 % de THC en poids, fumée quatre fois par jour (c.-à-d. 4 doses par jour)	5 jours au total 28 patients
Douleur chronique post-traumatique ou douleur neuropathique postopératoire réfractaires à d'autres médicaments, ainsi que l'insomnie qui y est associée.	Une dose de 25 mg de cannabis contenant 9,4 % de THC en poids, fumé trois fois par jour (c.-à-d. trois doses par jour) (~7 mg de $\Delta^9$ -THC par jour)	5 jours au total 21 patients
Douleur chronique d'étiologies diverses (musculosquelettique, post-traumatique, arthritique, neuropathique périphérique, cancéreuse, fibromyalgique, douleur causée par la migraine, la sclérose en plaques, la drépanocytose, et par le syndrome du défilé thoracobrahial)	Une dose de 0,9 g de cannabis vaporisé contenant 3,56 % de THC en poids, administrée trois fois par jour (une dose le premier jour, trois doses par jour au cours des trois jours suivants, et une dose le dernier jour) (~96 mg de $\Delta^9$ -THC par jour)	5 jours au total 21 patients

Tableaux résumant les essais portant sur le cannabis médical ainsi que les maladies prises en compte <sup>78</sup>

➤ Douleurs neuropathiques ou douleur chronique non liée à un cancer <sup>79</sup>

Dans l'ensemble, les cannabinoïdes ont eu un effet analgésique modeste mais significatif souvent associé à des effets secondaires. Cependant, une étude chez une centaine de patients comparant nabilone et dihydrocodéine a été négative pour le cannabinoïde tandis qu'une autre étude chez 125 patients utilisant des extraits de cannabis par vaporisation buccale a été positive. La variété de patients recrutés et les différentes modalités de traitement utilisées imposent que des études futures

soient ciblées sur un type bien précis de douleur neuropathique afin d'obtenir des groupes de patients plus homogènes pour évaluer adéquatement le rôle des cannabinoïdes dans le traitement de la douleur neuropathique.

Des études cliniques à court terme suggèrent que les médicaments sur ordonnance à base de cannabinoïdes sont modérément efficaces dans la diminution des douleurs neuropathique et réfractaires chez des personnes recevant déjà des médicaments analgésiques. Les effets secondaires semblent comparables à ceux des traitements actuels. Ces effets peuvent être minimisés en ayant recours à de faibles doses de cannabinoïdes, augmentées de façon progressive au besoin <sup>80</sup>.

### ***Études cliniques avec le cannabis fumé ou vaporisé*** <sup>81</sup>

Une étude menée par permutation, randomisée et à double insu et contrôlée avec placebo auprès des patients ayant déjà fait l'expérience du cannabis, souffrant de la douleur neuropathique a rapporté que l'administration d'une faible ou une forte dose du cannabis fumé était associée à des diminutions de la douleur. Les patients prenaient d'autres médicaments contre la douleur pendant l'essai tels que des opioïdes, des antidépresseurs, des anti-inflammatoires, ou des anticonvulsivants. Les effets indésirables associés à l'usage du cannabis semblaient dépendre de la dose et comprenaient la sensation de « high », la sédation, la confusion, et la déficience neurocognitive. Des changements cognitifs semblaient être plus accentués avec de fortes doses de  $\Delta 9$ -THC.

Une étude clinique par permutation, randomisée, menée en quatre périodes à double insu et contrôlée avec placebo du cannabis fumé contre la douleur neuropathique chronique causée par le traumatisme ou la chirurgie réfractaire aux thérapies conventionnelles a rapporté que par rapport au placebo, une seule exposition par inhalation de 25 mg de cannabis fumé trois fois par jour pendant cinq jours a été associée à une baisse modeste mais statistiquement significative de l'intensité de la douleur moyenne quotidienne. De plus, il y a eu des améliorations statistiquement significatives dans les mesures de la qualité du sommeil et de l'anxiété avec le cannabis. La majorité des sujets avaient déjà été exposés au cannabis et la plupart d'entre eux prenaient en même temps d'autres analgésiques <sup>82</sup>.

### ***Études cliniques avec les médicaments sur ordonnance à base de cannabinoïdes administrés par voie orale***

#### Nabilone <sup>83</sup>

Une étude descriptive rétrospective ouverte de 20 patients adultes souffrant de douleur chronique, non liée au cancer, a démontré une amélioration générale subjective et une réduction de l'intensité de la douleur au moyen de la nabilone comme traitement auxiliaire de soulagement de la douleur. De plus, les effets bénéfiques sur le sommeil et les nausées étaient les principales raisons de la continuité de son utilisation. Les patients ont utilisé entre 1 et 2 mg du nabilone par jour. De fortes doses (3 à 4 mg/ jour) ont été associées à une incidence accrue d'effets indésirables.

#### Dronabinol <sup>84</sup>

Un essai par permutation et randomisé mené à double insu et contrôlé avec placebo auprès de patients souffrant de douleurs neuropathiques centrales consécutives à la sclérose en plaque a rapporté une baisse de la douleur centrale avec des doses

quotidiennes maximales de 10mg du dronabinol. Le dosage a commencé avec 2,5 mg par jour, procédant par une augmentation progressive de la dose tous les deux jours; la durée totale de l'essai était de trois semaines (marge de 18 à 21 jours). Les médicaments contre la douleur autres que le paracétamol n'étaient pas autorisés lors de l'essai. 54% de patients ont eu une réduction de la douleur supérieure à 33% pendant le traitement au dronabinol comparativement à 21 % de patients ayant reçu le placebo. Le degré de réduction de la douleur dans cette étude a été comparable à celle enregistrée avec d'autres médicaments couramment utilisés dans le traitement des conditions de douleur neuropathique.

#### Nabiximols <sup>85 86 87</sup>

Un certain nombre d'études randomisées menées par permutation, en groupes parallèles et à double insu et contrôlées avec placebo ont démontré des réductions importantes de la douleur neuropathique centrale et périphérique d'étiologies diverses. Dans ces études, les patients prenaient en même temps d'autres médicaments pour gérer leur douleur. De plus, la majorité des sujets faisant partie du groupe de traitement actif ont ressenti des effets indésirables mineurs ou modérés par rapport au groupe placebo, à savoir les nausées, les vomissements, la constipation, les étourdissements, l'intoxication, la fatigue, l'assèchement de la bouche, entre autres.

Un examen a conclu que les cannabinoïdes sont modestement efficaces dans le traitement de la douleur neuropathique. Des lacunes majeures relevées comprennent la durée courte des essais, la petite taille d'échantillons et l'ampleur des effets modeste nécessitant des essais à plus grande échelle et de plus longue durée afin de bien asseoir l'efficacité et l'innocuité ainsi que le potentiel de l'abus.

#### ➤ Douleur causée par un cancer

#### ***Études cliniques avec le dronabinol*** <sup>88 89</sup>

Deux études menées à double insu par permutation et randomisées, contrôlée avec placebo suggèrent que le  $\Delta 9$ -THC par voie orale présente un effet analgésique chez les patients souffrant de douleur continue d'intensité modérée à grave causée par un cancer avancé. La première est une étude d'établissement de la posologie de 5, 10, 15 et 20 mg de  $\Delta 9$ -THC, administrées en des jours successifs à 10 patients atteints d'un cancer. Un soulagement notable de la douleur a été constaté avec les doses de 15 et 20 mg, mais à ces niveaux de fortes doses, les patients se trouvaient sous forte sédation. Une deuxième étude contrôlée avec placebo a comparé les doses de 10 et 20 mg de  $\Delta 9$ -THC par voie orale à 60 et 120 mg de codéine chez 36 patients ayant une douleur causée par un cancer. Bien que les plus faibles et les plus fortes doses de THC aient un effet analgésique équivalent aux plus faibles et plus fortes doses de codéine respectivement, on a obtenu des différences statistiquement significatives en analgésie qu'entre le placebo et 20 mg de  $\Delta 9$ -THC et entre le placebo et 120 mg de codéine. La dose de 10 mg de  $\Delta 9$ -THC était bien tolérée et, malgré son effet sédatif, elle avait un potentiel analgésique léger. La dose de 20 mg de THC a provoqué la somnolence, des étourdissements, l'ataxie et une vision trouble. Une anxiété extrême a aussi été observée à la dose de 20 mg chez bon nombre de patients.

### **Études cliniques avec le nabiximols** <sup>90 91</sup>

Un essai plus récent, mené par permutation, randomisé, à double insu, en groupes parallèles et contrôlé avec placebo auprès de patients souffrant d'une douleur réfractaire liée à un cancer a suggéré qu'une dose administrée par voie orale d'extrait de THC et de CBD contenant 2,7 mg de  $\Delta$ 9-THC et 2,5 mg de CBD par dose est un traitement auxiliaire efficace pour le traitement de la douleur liée au cancer que les opioïdes forts n'ont pas pu pleinement soulager. Quarante-trois pour cent de patients (n = 60) prenant l'extrait ont connu une amélioration  $\geq$  30 % dans leurs scores d'évaluation de la douleur, ce qui représente le double du nombre de patients ayant atteint ce résultat au sein des groupes du THC (n = 58) et du placebo (n = 59). On a rapporté que les deux médicaments : le nabiximols et le THC ont été bien tolérés chez cette population de patients et que les événements indésirables étaient semblables à ceux d'autres essais cliniques du nabiximols. Cette étude a été suivie par une étude de prolongation ouverte qui a évalué l'innocuité et la tolérabilité à long terme du nabiximols (de même que le vaporisateur oromucosal du THC) comme traitement auxiliaire contre la douleur chez des patients souffrant de la douleur liée à un cancer en phase terminale réfractaire aux analgésiques opioïdes puissants.

Au Canada, le nabiximols (Sativex®) est approuvé (avec conditions) comme analgésique auxiliaire chez les adultes atteints d'un cancer avancé qui souffrent de douleur modérée à grave prenant la plus forte dose tolérée lors d'une thérapie à fortes doses d'opioïdes contre la douleur persistante (290). Les recommandations de dosage actuelles pour le nabiximols suggèrent une dose quotidienne maximale de 12 vaporisations (32,4 mg de THC et 30 mg de CBD) au cours d'une période de 24 h, quoiqu'un plus grand nombre de vaporisations/jour ait été utilisé ou documenté dans des études cliniques. Il convient de noter que les augmentations du nombre des vaporisations/jour s'accompagnaient des incidences accrues d'effets indésirables <sup>92</sup>.

#### ➤ Sclérose en plaques <sup>93</sup>

Pratiquement toutes les études consacrées à l'utilisation des cannabinoïdes dans le traitement de la douleur et de la spasticité associées à la sclérose en plaques ont été positives d'une manière ou d'une autre. Par exemple, une étude de quinze semaines utilisant des extraits de cannabis, de THC ou un placebo chez 630 patients a montré que les scores de douleur et la spasticité rapportés par les patients étaient significativement différents entre les groupes, en faveur des cannabinoïdes. A noter que la grande majorité de ces études comportant un grand nombre de patients (pour un total d'environ 1000 patients, soit la moitié de toutes les études rapportées à ce jour sur les cannabinoïdes) ont utilisé des extraits de cannabis par vaporisation.

#### ➤ Douleurs musculo-squelettiques <sup>94 95</sup>

Il s'agit de deux études de 2006 portant sur des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et de douleurs musculo-squelettiques réfractaires. Les extraits de cannabis et la nabilone ont eu des effets analgésiques significatifs par rapport au placebo.

#### ➤ Fibromyalgie <sup>96</sup>

Une étude récente chez quarante patients atteints de fibromyalgie a montré que la nabilone a été efficace pour diminuer les scores de douleur par rapport à un placebo.

### c) Douleurs post-opératoires <sup>58 97 98 99</sup>

La douleur, les nausées et les vomissements sont les symptômes les plus dérangeants ressentis par les patients dans la période postopératoire immédiate. Les cannabinoïdes et en particulier le  $\Delta 9$ -THC ont été utilisés avec succès dans le soulagement des nausées et vomissements dus à la chimiothérapie anticancéreuse. L'utilisation sublinguale de  $\Delta 9$ -THC synthétique (dronabinol) a été efficace dans le traitement des nausées rebelles pendant la période. Ainsi, les cannabinoïdes peuvent contribuer au traitement non seulement des douleurs, mais aussi des nausées et des vomissements postopératoires.

Une étude clinique s'est intéressée au rôle des cannabinoïdes dans le traitement de la douleur postopératoire. Les auteurs ont étudié un total de 56 patients en orthopédie pendant les six heures suivant l'administration d'une dose unique (1,5 ou 3 mg) de lévonantradol (un dérivé synthétique du  $\Delta 9$ -THC). La douleur a été réduite de manière significative avec le lévonantradol, mais la somnolence était un symptôme courant, important à doses élevées.

Une étude financée par le « Medical Research Council » de Londres est en cours au Royaume Uni. Cette étude multicentrique intitulée CANPOP (pour « Trial of Cannabis for Acute Post-Operative Pain ») porte sur des patients devant subir une chirurgie majeure. Répartis en quatre groupes, ils reçoivent une gélule contenant soit des extraits de cannabis, soit du  $\Delta 9$ -THC, ou encore, un analgésique standard ou un placebo. L'objectif principal est l'évaluation de la douleur (par une échelle verbale analogique) dans les six heures suivant la chirurgie. Les premiers résultats semblent encourageants et l'on a pu démontrer que le  $\Delta 9$ -THC était efficace à des doses de 10 mg, mais pas à des doses de 5 mg.

Une autre étude, cette fois au Canada, vient de débiter et porte sur le rôle adjuvant d'un agoniste cannabinoïde de synthèse, la nabilone (Cesamet®), dans le traitement de la douleur postopératoire. Les patients sont recrutés après une chirurgie majeure et reçoivent 1 ou 2 mg de nabilone toutes les huit heures pendant 24 heures. La nabilone est associée à une pompe à morphine. L'objectif principal est d'évaluer la quantité de morphine utilisée pendant les premières 24 heures dans chacun des groupes (groupe placebo *versus* groupes nabilone/morphine). Les objectifs secondaires sont la mesure de l'intensité de la douleur au repos et pendant les mouvements, l'incidence des nausées et vomissements ainsi que l'innocuité du médicament à l'essai (somnolence, qualité du sommeil, hallucinations...). Cette étude prospective, randomisée et à double insu, porte sur 160 patients.

À ce jour, il n'existe que quatre rapports publiés sur l'usage du cannabis contre la douleur postopératoire. Les conclusions de ces études indiquent que les cannabinoïdes ne sont pas des substances idéales pour gérer la douleur postopératoire, parce que leur efficacité est soit modérée, soit équivalente au placebo, ou même antianalgésique à forte dose.

Dans une enquête menée par Dunn et Davis, quatre répondants témoignent du soulagement de leur douleur dans le cadre du syndrome du membre fantôme, après avoir pris du cannabis. Une étude rapporte les résultats dans laquelle 60 patients d'une clinique de la douleur ont reçu de la nabilone. Environ un tiers des patients ont

été satisfaits du traitement tandis qu'un quart d'entre eux ont exprimé un avis différent ou se sont plaints d'effets secondaires marqués. Le reste des patients rapportait n'avoir tiré aucun bénéfice de la médication. Selon les auteurs, un taux de succès de 30 % chez des patients souffrant de douleurs parmi les pires généralement rencontrées dans les cliniques de la douleur, resterait très satisfaisant. Enfin, les résultats d'un questionnaire adressé à des patients utilisant de la marijuana pour soulager leurs douleurs a fait l'objet d'une publication: les auteurs rapportent que 10 % des 220 patients souffrant de douleurs chroniques non cancéreuses utilisaient le cannabis pour traiter leur douleur et améliorer leur sommeil et leur moral.

Par la suite, de nombreuses études ont été menées. Elles concernaient différents types de douleurs ressenties en post-opératoire, dans la polyarthrite rhumatoïde, dans la sclérose en plaque, dans des lésions de la moëlle épinière, dans des fibromyalgies, des douleurs musculo-squelettiques réfractaires, des douleurs neuropathiques. Les tableaux suivants résument ces études, et nous montrent les résultats obtenus.

Auteurs	Année	Sujets	Type d'étude	Traitement	Critères étudiés	Résultats
Beaulieu <sup>11</sup>	2006	41 patients avec douleurs postopératoires	Etude randomisée double aveugle avec placebo	Nabilone 1 ou 2 mg versus kétoprofène 50 mg ou placebo 3 doses en 24 h	Quantité de morphine utilisée – scores de douleur au repos et au mouvement	Aucune différence entre les groupes sauf pour scores de douleur augmentés avec nabilone 2 mg, bien toléré
Berlach et coll. <sup>12</sup>	2006	20 patients avec douleur réfractaire	Rapports de recherche	Nabilone 1 à 4 mg par jour	Scores de douleur – sommeil et nausées	Amélioration générale chez 75% des patients + nausée et sommeil, bien toléré
Blake et coll. <sup>13</sup>	2006	58 patients avec polyarthrite rhumatoïde	Etude randomisée, double aveugle, parallèle avec placebo de 5 semaines	Extraits de cannabis (vaporisation) Sativex	Scores de douleur au repos et au mouvement – raideur matinale – qualité de sommeil	Sativex supérieur au placebo pour douleur au repos et au mouvement, qualité de sommeil; effets secondaires plus fréquents mais faibles à modérés
Holdcroft et coll. <sup>14</sup>	2006	65 patients avec douleurs post-opératoires	Etude avec augmentation des doses	THC 5, 10 et 15 mg + cannabidiol, une dose orale	Soulagement de la douleur – effets secondaires – intensité de la douleur	THC 5 mg + cannabidiol non efficace mais 10 et 15 mg efficaces; étude arrêtée à cause d'un effet indésirable grave
Ko et coll. <sup>15</sup>	2006	9 patients avec sclérose en plaques	Cas cliniques	Nabilone 0,2 à 1 mg au coucher	Intensité de la douleur – qualité de la douleur	Amélioration douleur, sommeil, arrodé + diminution utilisation autres analgésiques; bien toléré
Pinsger et coll. <sup>16</sup>	2006	30 patients avec douleurs chroniques réfractaires musculo-squelettiques	Etude randomisée, double aveugle, croisée, avec placebo, 30 semaines	Nabilone 0,25 à 1 mg par jour	Intensité de la douleur – qualité de vie	Supériorité de la nabilone; réduction douleur spinale, maux de tête et augmentation qualité de vie
Roberts et coll. <sup>17</sup>	2006	13 patients volontaires avec douleur induite par stimulus thermique cutané	Etude croisée en double aveugle avec placebo	THC 5 mg per os et/ou morphine 0,02 mg/kg i.v.	Scores de douleur avec échelle visuelle analogique pour composante sensitive et affective	Aucun effet du THC ou de la morphine sur les scores de douleur; effet synergique de l'association THC + morphine sur la composante affective de la douleur
Wade et coll. <sup>18</sup>	2006	137 patients avec sclérose en plaques et mal contrôlés	Etude suite à 10 semaines de placebo; suivi de 434 jours en moyenne	Extraits de cannabis (vaporisation) Sativex	Scores de douleur – effets secondaires	42% des patients se sont retirés par manque d'efficacité; utilisation à long terme efficace chez ceux qui ont répondu initialement au traitement; risques de convulsions
Wissel et coll. <sup>19</sup>	2006	11 patients avec douleur réfractaire associée à spasticité	Etude randomisée, double aveugle; croisée avec placebo, 9 semaines	Nabilone 1 mg par jour	Scores de douleur – spasticité – fonction motrice – activité quotidienne	Diminution significative douleur avec nabilone; pas de changement dans spasticité et vie quotidienne; innocuité rapportée
Abrams et coll. <sup>20</sup>	2007	50 patients avec sida et douleurs neuropathiques	Etude randomisée, double aveugle, avec placebo 5 jours	Cannabis fumé (3,56% THC) 3 fois par jour	Intensité de la douleur – hyperalgésie mécanique et thermique – effets secondaires	Diminution significative de la douleur avec THC (34%) versus placebo (17%); allodynie mécanique améliorée avec cannabis mais pas hyperalgésie thermique; pas d'effets secondaires majeurs
Hagenbach et coll. <sup>21</sup>	2007	25 patients avec lésion de la moelle épinière	Etude ouverte en 3 phases de 6 semaines; score de spasticité par échelle d'Ashworth	Oral ou rectal THC début 10 mg par jour versus placebo phase 3	Spasticité – fonction pulmonaire – cystomanométrie – humeur	Dose moyenne utilisée de 31 mg (oral) et 43 mg (rectal); amélioration significative avec traitement; effets secondaires: augmentation de la douleur et effets psychologiques
Nurmikko et coll. <sup>22</sup>	2007	125 patients avec douleurs neuropathiques périphériques	Etude randomisée, double aveugle, parallèle avec placebo 5 semaines	Extraits de cannabis (vaporisation) Sativex	Intensité de la douleur – échelle de douleur neuropathique – sommeil	Diminution significative de l'intensité de la douleur, sommeil, score de douleur neuropathique avec Sativex; effets maintenus à la même dose après un an; problèmes digestifs et sédation plus fréquents avec Sativex

Tableaux regroupant les études cliniques utilisant des cannabinoïdes dans le traitement de la douleur dans la période 2006-2008<sup>100 101</sup>

Auteurs	Année	Sujets	Type d'étude	Traitement	Critères étudiés	Résultats
Wallace et coll. <sup>23</sup>	2007	15 volontaires avec douleur induite par capsaïcine	Etude randomisée, double aveugle, croisée, avec placebo	Cannabis inhalé à 2,4 et 8% de THC	Douleur spontanée – allodynie mécanique – qualité de la douleur – concentrations sanguines de THC	Cannabis inhalé à 4% efficace sur la douleur après 45 min; douleur augmentée avec 8% et aucun effet avec 2% THC; corrélation significative entre taux sanguins de THC et diminution de la douleur
Frank et coll. <sup>24</sup>	2008	96 patients avec douleurs neuropathiques	Etude randomisée, double aveugle, croisée 14 semaines	Nabilone ad 2 mg (6 semaines) versus dihydrocodéine ad 240 mg (6 semaines)	Intensité de la douleur – anxiété et dépression – effets secondaires	Dihydrocodéine supérieure à nabilone pour scores de douleur (différence de 6 mm sur échelle de 0-100 mm); effets secondaires plus fréquents avec nabilone
Skrabek et coll. <sup>25</sup>	2008	40 patients avec fibromyalgie	Etude randomisée, double aveugle, avec placebo	Nabilone 0,5 à 2 mg/jour pendant 4 semaines	Intensité de la douleur – qualité de vie	Nabilone a diminué les scores de douleur et d'anxiété à quatre semaines; plus d'effets secondaires également

Tableaux regroupant les études cliniques utilisant des cannabinoïdes dans le traitement de la douleur dans la période 2006-2008 <sup>100 101</sup>

#### d) Le Sativex® <sup>46 102 103</sup>

Le Sativex® est un médicament à base de cannabis qui contient des quantités approximativement équivalentes de  $\Delta$ 9-THC (27 mg/mL) et de CBD (25 mg/mL) et d'autres cannabinoïdes, terpénoïdes et flavonoïdes pour 100  $\mu$ l de vaporisation dispensé. Le Sativex® est indiqué pour le traitement analgésique d'appoint chez les adultes atteints de cancer avancé qui présentent une douleur modérée ou grave pendant un puissant traitement opioïde administré à la plus forte dose tolérée contre une douleur de fond persistante. Il est également mis sur le marché (avec des conditions) comme traitement auxiliaire pour le soulagement symptomatique de la douleur neuropathique chez les adultes souffrant de sclérose en plaques ou comme traitement auxiliaire pour le soulagement symptomatique de la spasticité chez les adultes souffrant de sclérose en plaques qui n'ont pas suffisamment répondu à d'autres formes de traitement et chez qui l'on décèle une amélioration significative lors d'un essai initial du traitement. Celui-ci, jusqu'alors interdit en France, vient de recevoir son AMM (8 janvier 2014).

Les effets secondaires sont légers ou modérés et consistent surtout en des réactions au site d'application dans la bouche ou des effets sur le système nerveux central. Ces effets peuvent comprendre sécheresse de la bouche, vomissements, sensation de brûlure, ulcères, somnolence, confusion, étourdissements, désorientation, trouble de la concentration et/ou altération de la mémoire, hallucinations, déséquilibre, vertiges, trouble de l'élocution, dépression, euphorie, diarrhées, toux.

La posologie est à augmenter progressivement. Le premier jour, il est recommandé d'administrer une dose toutes les 4h sans dépasser quatre doses dans la journée. Les jours suivants, on augmente graduellement les doses en fonction des besoins et de la tolérance du patient. Durant cette période d'ajustement les doses doivent être réparties de manière équivalente pendant la journée. Une fois le patient stabilisé, on peut envisager une augmentation ou une diminution de la dose quotidienne en

fonction de l'état du patient. La pulvérisation se fait sous la langue ou à l'intérieur de la joue.

Les contre-indications à ce médicament sont : les allergies connues ou soupçonnées aux cannabinoïdes, à l'éthanol, au propylène-glycol, et à l'essence de menthe poivrée, IH ou IR sévères et maladies cardiovasculaires graves.

Le Sativex potentialise certains opiacés comme le fentanyl et l'amitriptyline.

Le rapport risque-avantage de la consommation de cannabis devrait être évalué avec soin chez les patients qui présentent les états pathologiques suivants en raison de la variabilité de la réponse :

- chez toute personne âgée de moins de 18 ans ou tout patient qui possède des antécédents d'hypersensibilité aux cannabinoïdes ou à la fumée. Les effets indésirables de la consommation de cannabis sur la santé mentale sont plus graves pendant le développement d'une personne, particulièrement durant l'adolescence, qu'à l'âge adulte
- chez les patients atteints de maladie cardio-pulmonaire en raison d'hypotension artérielle occasionnelle, d'hypertension artérielle possible, de syncope ou de tachycardie
- chez les patients atteints d'insuffisance respiratoire telle que l'asthme ou une maladie pulmonaire obstructive chronique
- chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale grave
- chez les patients qui ont des antécédents personnels de troubles psychiatriques (surtout la schizophrénie) ou des antécédents familiaux de schizophrénie
- avec prudence chez les patients qui ont des antécédents de toxicomanie, y compris l'abus d'alcool
- chez les patients atteints de manies ou de dépression qui consomment du cannabis ou un cannabinoïde devraient faire l'objet d'une surveillance psychiatrique attentive
- avec prudence chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant à l'aide de sédatifs hypnotiques ou d'autres médicaments psycho-actifs en raison de la possibilité d'effets psycho-actifs ou dépresseurs du SNC synergiques ou additifs. Le cannabis peut aussi exacerber les effets dépresseurs de l'alcool sur le SNC et augmenter l'incidence d'effets indésirables
- chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas un contraceptif fiable, de même que celles qui prévoient devenir enceintes, les femmes enceintes ou les femmes qui allaitent

## 2) Modes d'absorption <sup>46</sup>

Les produits dérivés du cannabis sont généralement ingérés (voie orale), assimilés sous la langue (voie sublinguale), fumés/inhalés (voie respiratoire). Il existe également d'autres moyens d'absorption, peu communs et encore étudiés dans le cadre d'essais cliniques, comme les suppositoires, la perfusion, les applications cutanées.

a) *Cannabis fumé*

C'est la voie que les patients choisissent majoritairement car elle agit beaucoup plus rapidement que par voie orale. L'effet se manifeste au bout de cinq minutes, atteint son maximum en vingt-trente minutes et disparaît deux à trois heures après. L'absorption thérapeutique par cette voie est également meilleure que par voie orale (15 à 25% du THC passent dans le sang) : l'inhalation de fumée de cannabis déclenche un début d'action plus rapide (en quelques minutes), des concentrations des cannabinoïdes plus élevées dans le sang et une durée plus courte des effets par rapport à l'administration par voie orale. Le principal inconvénient de cette voie est l'irritation et la lésion des muqueuses provoquées par les produits de combustion.

b) *Cannabis vaporisé*

La vaporisation du cannabis a été étudiée comme autre solution à la fumée. Les avantages potentiels de la vaporisation comprennent la formation d'une plus petite quantité de sous-produits toxiques comme le monoxyde de carbone, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et le goudron, ainsi qu'une extraction plus efficace du  $\Delta 9$ -THC de la matière végétale du cannabis. Les effets subjectifs et les concentrations plasmatiques du  $\Delta 9$ -THC obtenus par la vaporisation du cannabis sont comparables à ceux obtenus chez le cannabis fumé avec une absorption un peu plus rapide. En outre, l'étude a révélé que cette méthode était bien tolérée, sans effets indésirables signalés, et généralement préféré par rapport à la fumée par les sujets.

Vaporizing Effects by Temperature		
C°	F°	Effects
140	284	2 x Anti-inflammatory
150	302	
160	320	Euphoriant , 2 x analgesic , 3 x anti-inflammatory , antiemetic , anxiolytic , antipsychotic , bronchodilator
170	338	Anxiolytic , 2 x analgesic , antipsychotic , 2 x anti-inflammatory
180	356	Antiemetic , antidepressant , 2 x anti-inflammatory , anxiolytic
185	365	Sedative
190	374	2 x sedative , antidepressant , anxiolytic
200	392	
210	410	
220	428	Anti-inflammatory , analgesic , euphoriant , sedative
225	437	Sedative
230	446	Sedative

Tableau montrant les différents effets du cannabis vaporisé selon la température <sup>46</sup>

c) *Voie orale*

Les effets se manifestent ici au bout de 30 à 90 minutes. Cependant, ils durent plus longtemps (environ 4 à 6 heures), et plus encore si le dosage est élevé. La biodisponibilité par voie orale est de 10%. L'administration orale ne permet donc qu'un déclenchement d'action plus lent, des pics des niveaux de concentrations

sanguines des cannabinoïdes plus bas et une durée prolongée des effets pharmacodynamiques par rapport à la fumée.

d) Voie sublinguale

Les avantages de cette voie sont la rapidité d'action et une meilleure biodisponibilité que la voie orale.

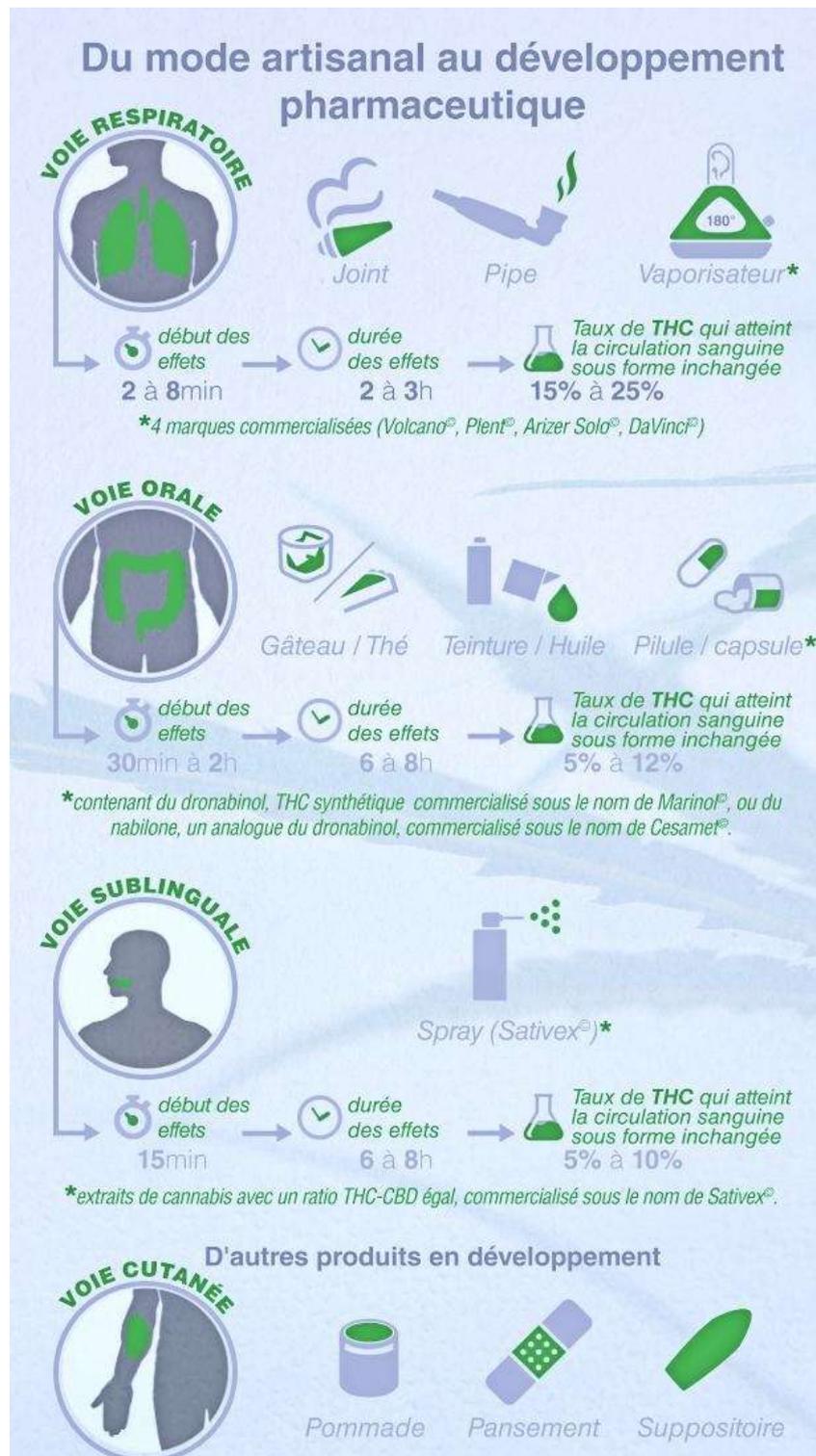


Tableau résumant les différents modes de prise du cannabis médical <sup>63</sup>

### 3) Autres applications médicales <sup>104</sup>

- Symptômes gastriques: le cannabis thérapeutique stimule l'appétit et est antiémétique. Il inhibe également les sécrétions d'acide gastrique. Il pourrait donc être utilisé dans l'anorexie, la cachexie mais aussi la prévention des ulcères et des diarrhées

Dans les cas des problèmes gastriques, des doses de THC relativement élevées sont nécessaires, de façon à ce que les effets apparaissent rapidement et fréquemment. De plus, de récentes enquêtes cliniques ont montré que l'utilisation du THC à faibles doses renforce l'efficacité d'autres médicaments antiémétiques si on les prend simultanément.

On peut aussi, à partir d'une dose de 5mg de THC, observer chez le patient une stimulation de l'appétit. Toutefois, ce dosage peut monter jusqu'à 20mg. On a pu observer chez 94 patients atteints du SIDA, que l'effet stimulant du THC a été conservé pendant des mois. Par rapport au placebo, l'appétit des patients a doublé. Une influence positive sur le poids a également été rapportée chez 15 patients atteints de la maladie d'Alzheimer, qui auparavant refusaient de s'alimenter.

- Symptômes respiratoires: il serait utilisé ici comme bronchodilatateur dans l'asthme

Les effets d'une cigarette au cannabis contenant 2 % de THC ou d'une dose de THC (15 mg) ont à peu près les mêmes effets que des doses cliniques des médicaments bronchodilatateurs courants comme le Salbutamol ou l'Isoprénaline. L'inhalation des produits du cannabis pouvant irriter les muqueuses, il est préférable que la consommation se fasse par voie orale. Très peu de patients ont développé une bronchoconstriction après l'inhalation de THC.

- Symptômes neurologiques: le cannabis pourrait être utilisé dans de nombreuses maladies comme les troubles du mouvement, l'épilepsie, un déficit de l'attention, l'hyperactivité, l'impulsivité, la maladie de Parkinson, le syndrome de Gilles de la Tourette, la maladie d'Alzheimer, l'autisme, les troubles du sommeil, les troubles dépressifs. De nombreuses études sont en cours.
- Cancers: certaines études ont révélé une rémission de certaines tumeurs cancéreuses du cerveau, un ralentissement des cancers du poumon, du sein, des leucémies.
- Traitement contre la dépendance: le cannabis est un moyen efficace pour combattre l'état de manque dans la dépendance aux benzodiazépines, aux opiacés et à l'alcool. Il diminue les symptômes physiques du manque, mais il réduit également le stress lié à l'abandon de la consommation de stupéfiants.

## → Médicaments déjà disponibles

A côté de la plante entière, il existe dans certains pays plusieurs cannabinoïdes synthétiques disponibles dont voici les principaux :

Cannabinoïdes	Présentation	Indications	Posologie	Nom commercial	Remarques
Marijuana	Plante	Principalement douleurs chroniques	Individuelle	–	Nécessite autorisation spéciale de Santé Canada
Dronabinol	Gélules de 2,5, 5 et 10 mg	Nausées et vomissements liés à la chimiothérapie anticancéreuse; anorexie	2,5 à 5 mg toutes les 12 h max. 20 mg/j	Marinol	Utilisé également dans les douleurs chroniques
Nabilone	Gélules de 0,5 et 1 mg	Nausées et vomissements liés à la chimiothérapie anticancéreuse	1 à 2 mg toutes les 12 h max. 6 mg/j	Cesamet	Utilisé également dans les douleurs chroniques
THC/cannabidiol	Vaporisateur sous la langue contenant THC (2,7 mg) et cannabidiol (2,5 mg) par 100 µl	Traitement d'appoint pour le soulagement de la douleur neuropathique en présence de sclérose en plaques chez les adultes	Commencer par une vaporisation toutes les 4 h ou moins. Dose moyenne: 5 vap/j	Sativex	Irritation dans la bouche chez 20 à 25% des patients

Substances à bases de cannabinoïdes disponibles en thérapeutique dans certains pays<sup>105</sup>

## → Molécules en cours de développement<sup>103</sup>:

- Dexanabinol: cette molécule bloque les récepteurs NMDA, les chémokines et la COX-2. Elle serait indiquée dans la neuroprotection post-opératoire
- Acide ajélumique (CT-3): c'est un analogue d'un métabolite du delta9THC. L'indication serait la SEP au niveau des douleurs neuropathiques et du traitement de la spasticité
- Cannabinor (PRS21, 375): il se lie de façon spécifique au récepteur CB2. Il serait utilisé comme anti-inflammatoire et antalgique.
- HU 308: il se lie de façon spécifique au récepteur CB2. . Il serait indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle et comme anti-inflammatoire
- HU 331: traitement de l'inflammation, la douleur, la dégénérescence neuronale et la perte de poids
- URB 597 ou KDS-4103: traitement de l'anxiété, la dépression, les douleurs post-chirurgicales, l'inflammation
- O-3246: traitement de la spasticité dans la SEP
- AM 281: neuroprotecteur suite à un choc septique

## 4) Effets indésirables<sup>46</sup>

Malgré les effets positifs du cannabis, il ne faut pas oublier qu'il peut entraîner des effets nocifs, voire dangereux. À cause de cela, beaucoup de polémiques se font au sujet de son utilisation médicale.

Les formes utilisées minimisent les effets psycho-actifs tout en préservant les effets thérapeutiques recherchés.

- Dépendance et sevrage

La dépendance peut être classée sous deux concepts: la dépendance physique et la dépendance psychologique. D'après la définition du *Liaison Committee on Pain and Addiction*, la dépendance physique est un état d'adaptation qui se manifeste par un syndrome de sevrage d'une drogue pouvant se produire suite à une interruption abrupte, à une réduction rapide de la dose, à une diminution de la concentration sanguine du médicament et/ou à l'administration d'un antagoniste. La dépendance psychologique est une maladie neurobiologique, chronique dont les facteurs psychosociaux et environnementaux en influencent le développement et les manifestations. Elle se caractérise par l'un ou plusieurs des comportements suivants: perte de la capacité à faire preuve de retenue dans l'usage de la drogue, usage compulsif, continuation de l'usage malgré ses effets néfastes, et état de manque.

Il est démontré que la dépendance au cannabis (physique et psychologique) se produit surtout avec une grande consommation de façon chronique.

La dépendance physique se manifeste très souvent dans l'apparition des symptômes de sevrage lorsque l'usage est interrompu de façon brutale. Les symptômes les plus courants sont la colère ou l'agression, l'irritabilité, l'anxiété, l'agitation, des cauchemars ou des rêves étranges, l'insomnie et des difficultés à dormir, un état de manque, le mal de tête, une diminution de l'appétit ou une perte de poids, une humeur dépressive, des frissons, des douleurs à l'estomac, des tremblements et la sudation.

Les autres effets indésirables sont les suivants :

- *Effets psychoactifs* : euphorie, modification de la perception temporelle, troubles de la mémoire, de l'attention, de la réactivité, de la motricité, perceptions sensorielles accrues, peurs, anxiétés, crises de panique, hallucinations
- *Effets physiques* : réduction de la salivation, bouche sèche, accélération du rythme cardiaque, hypotension, vertiges
- *Effets secondaires à long terme* : effets sur le système immunitaire, les hormones, les voies respiratoires, le psychisme (schizophrénies, psychoses, dépression, dépendance)
- Risques associés à la fumée de combustion : toux chronique, cancer
- *Tolérance*

La tolérance telle que définie par le Liaison *Committee on Pain and Addiction* (le comité de liaison sur la douleur et la dépendance) est un état d'adaptation par lequel l'exposition à une drogue entraîne des changements qui débouchent sur une diminution de l'un ou plusieurs effets de celle-ci au fil du temps. La tolérance aux effets du cannabis semble provenir des mécanismes pharmacodynamiques. Les études précliniques indiquent que la tolérance pharmacodynamique est principalement liée aux changements de la disponibilité des récepteurs cannabinoïdes, surtout le récepteur CB1. Deux mécanismes moléculaires indépendants sont à l'origine de ces changements: la désensibilisation des récepteurs et la régulation à la baisse. De plus, dans le cerveau, la tolérance semble varier selon les régions. Cela se vérifierait également pour d'autres organes.

## **IV Législation**

Tous les pays ont une approche différente sur la législation du cannabis et du cannabis médical. Dans ce paragraphe, nous parlerons de la législation internationale puis de la législation propre à chaque pays.

### 1) En droit international <sup>106 107</sup>

La Convention Unique a été ratifiée par les membres de l'ONU en 1961 à New-York et entrée en vigueur en 1964, modifiée en 1972. Elle est dite « Unique » car elle remplace plusieurs conventions internationales. Son objectif est de limiter la production et le commerce de substances interdites en utilisant une liste de ces substances, qualifiée de stupéfiants.

L'inscription d'une substance comme stupéfiant s'attache à deux critères : le potentiel à induire une dépendance et les dangers qu'elle pourrait représenter pour la santé publique.

La Convention Unique définit le cannabis comme « les sommités florifères ou fructifères de la plante (à l'exclusion des graines et des feuilles qui ne sont pas accompagnées de sommités) dont la résine n'a pas été extraite, quelque soit leur appellation ».

Les substances classées comme stupéfiants sont alors réparties en quatre tableaux selon leurs effets et selon la notion de dépendance :

- tableau I : substances présentant un important risque d'abus
- tableau II : substances présentant un risque d'abus moindre du fait de leur usage médical
- tableau III : préparations incluant des substances des tableaux I et II avec peu de risques d'abus ni d'effets nocifs et dont la substance n'est pas aisément extractible
- tableau IV : substances du tableau I ayant un potentiel d'abus fort et effets nocifs importants sans valeur thérapeutique



- En France <sup>109 110</sup>

En France les lois concernant les drogues interdisaient le cannabis depuis 1925 suite à la Convention de Genève. Son usage, importation, vente, transport et production sont strictement interdits par la loi.

L'usage du cannabis est également réglementé par l'article R.5132-86 du Code de la Santé Publique :

*« Sont interdits la production, la fabrication, le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition ou l'emploi :*

*1° Du cannabis, de sa plante et de sa résine, des produits qui en contiennent ou de ceux qui sont obtenus à partir du cannabis, de sa plante ou de sa résine*

*2° Des tétrahydrocannabinols, à l'exception du delta 9-tétrahydrocannabinol, de leurs esters, éthers, sels ainsi que des sels des dérivés précités et de produits qui en contiennent.*

*Des dérogations aux dispositions énoncées ci-dessus peuvent être accordées aux fins de recherche et de contrôle ainsi que de fabrication de dérivés autorisés par le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.*

*La culture, l'importation, l'exportation et l'utilisation industrielle et commerciale de variétés de cannabis dépourvues de propriétés stupéfiantes ou de produits contenant de telles variétés peuvent être autorisées, sur proposition du directeur général de l'agence, par arrêté des ministres chargés de l'agriculture, des douanes, de l'industrie et de la santé.*

*Ne sont pas interdites les opérations de fabrication, de transport, d'importation, d'exportation, de détention, d'offre, de cession, d'acquisition ou d'emploi, lorsqu'elles portent sur des spécialités pharmaceutiques contenant l'une des substances mentionnées aux 1° et 2° du présent article et faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché délivrée en France. »*

Les sanctions encourues en cas d'usage de cannabis sont plus ou moins sévères selon l'acte.

L'utilisateur encourt un an d'emprisonnement, 3 750 euros d'amende ou l'une de ces deux peines seulement. Cette peine peut être portée à 5 ans d'emprisonnement et/ou 75.000 euros d'amende lorsqu'elle a été commise dans l'exercice de ses fonctions.

L'utilisateur encourt également, à titre de peine complémentaire, l'obligation d'accomplir un stage de sensibilisation aux dangers de l'usage de produits stupéfiants, selon les modalités fixées à l'article 131-35-1 du Code pénal.

### Cas du cannabis thérapeutique <sup>109 111</sup>

L'utilisation en France du cannabis médical est difficile car cette substance est classée comme stupéfiant.

Néanmoins depuis 1999, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé a autorisé 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® (ce médicament à base de THC s'utilise dans le traitement de la perte de poids et d'appétit associée au SIDA et dans le traitement de la nausée et des vomissements sévères causés par la chimiothérapie contre le cancer).

Depuis 2001, toutes les ATU demandées pour le Sativex® ont été refusées. Cependant, le 5 juin 2013, Marisol Touraine, ministre de la Santé, et Jean-Marc Ayrault Premier ministre, signent le « décret n° 2013-473 du 5 juin 2013 modifiant en ce qui concerne les spécialités pharmaceutiques les dispositions de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique relatives à l'interdiction d'opérations portant sur le cannabis ou ses dérivés ». Ce décret, publié le 7 juin 2013 au Journal officiel et entré en vigueur le lendemain, va permettre l'autorisation de mise sur le marché de médicaments contenant du cannabis en France (notamment le Sativex®).

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) vient d'autoriser, le 8 janvier 2014, la mise sur le marché du Sativex®. Ce médicament est utilisé chez certains patients atteints de sclérose en plaques.

- En Espagne <sup>112</sup>

Le Code Pénal interdit la fabrication et le trafic de produits stupéfiants ainsi que la culture de plantes mais leur consommation n'est pas interdite. Celle-ci est cependant interdite dans les lieux publics mais la détention de stupéfiants pour une consommation personnelle n'est pas une infraction pénale.

Le statut du cannabis thérapeutique a fortement évolué depuis les années 2000. Il a subi une dépénalisation avant de devenir complètement légal. Il est de plus en plus utilisé aujourd'hui. En effet, l'Espagne est un des pays d'Europe ayant effectué le plus de recherches sur l'utilisation du cannabis médical.

- En Belgique <sup>113</sup>

La consommation de cannabis (médical ou non) est dépénalisée dans ce pays pour les personnes de plus de 18 ans. La culture d'une seule plante est autorisée.

En 1998, le gouvernement belge a présenté une directive qui établit une différence entre le cannabis et les autres drogues illégales. Les procès verbaux sont simplifiés en cas de détention d'une quantité limitée de cannabis. La vente, en petite quantité, pour consommation personnelle, est tolérée.

- Aux Pays-Bas <sup>110 114</sup>

La loi repose sur la distinction entre « drogues dures » comme la cocaïne ou l'héroïne et « drogues douces » comme le cannabis (celle-ci étant fondée sur le risque sanitaire encouru par le consommateur). La possession de stupéfiants est punissable en vertu de la loi « Opium » de 1976 mais l'article 11 de cette loi prévoit la non application des sanctions dans le cas où les quantités de haschich ou marijuana sont inférieures à cinq grammes. La culture du cannabis à but récréatif n'est plus autorisée depuis 1999.

La vente de drogues douces a été autorisée par une directive du Ministère Public de 1996. Elle doit se faire dans des établissements spécialisés (« *coffee shop* ») et doit respecter un certain nombre de règles. L'approvisionnement de ces établissements est illégal mais reste toléré.

Les Pays-Bas ont ratifié la convention unique de 1961, la Convention de Vienne de 1971, la Convention des Nations Unies de 1988 ainsi que les accords de Schengen.

Cas du cannabis thérapeutique :

Les médecins sont officiellement autorisés à prescrire du cannabis sur ordonnance depuis le 1<sup>er</sup> septembre 2003, dans certaines indications : nausées, perte d'appétit causés par les chimiothérapies/radiothérapies/trithérapies chez les malades du cancer ou du VIH, spasticité et douleurs associées à la sclérose en plaque, lésions de la moëlle épinière. Le cannabis est vendu en pharmacie.



Le paquet de 5g de cannabis médical, disponible dans les pharmacies néerlandaises <sup>115</sup>

- En Grande-Bretagne <sup>116</sup>

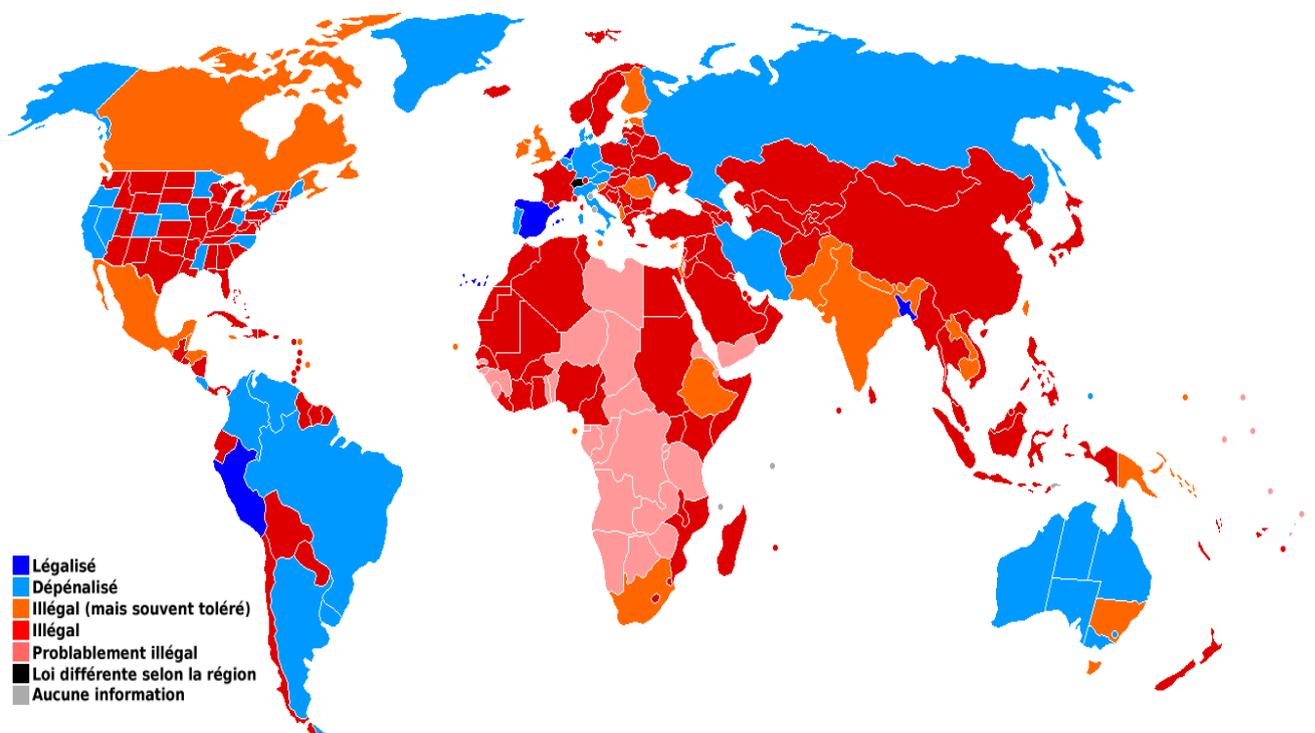
La loi de référence en Grande-Bretagne est celle de 1971 qui classe les stupéfiants en trois catégories A, B ou C. Les peines varient selon le classement dans l'une ou l'autre des catégories. Le cannabis fit parti de la catégorie B depuis 2008, parmi les drogues douces. La possession de cannabis est une infraction pénale. Les peines encourues pour trafic ou production de substances illicites peuvent aller de cinq ans d'emprisonnement et/ou une amende pour une drogue de la catégorie C jusqu'à la prison à perpétuité pour une substance de la catégorie A.

Cas du cannabis thérapeutique :

Les médecins peuvent prescrire du Sativex® en tant que médicament non licencié. En effet, en Angleterre, un médicament qui n'a pas encore obtenu de licence peut être prescrit en réponse à une demande pour un patient particulier, sous l'unique et

entière responsabilité d'un médecin prescripteur. Ce médicament est aujourd'hui fréquemment prescrit, mais n'est toujours pas disponible sur le marché

b) Dans le monde



Législation du cannabis médical dans le monde <sup>117</sup>

▪ Aux Etats-Unis <sup>118 119 120</sup>

Aux Etats-Unis, la principale loi est la *Marijuana Tax Act*, adoptée le 2 août 1937. Cette loi instaure la taxation de tous les acteurs de la filière cannabis : importateurs, producteurs, utilisateurs, intermédiaires commerciaux et prescripteurs.

En 1970, une nouvelle loi fédérale est adoptée : c'est la *Controlled Substances Act* (CSA). Dans cette nouvelle loi, une distinction est faite entre le cannabis et les autres drogues, ce qui permet une réduction des sanctions en cas de possession mais aussi de trafic et distribution de cannabis par rapport aux autres drogues. Les peines encourues varient selon la quantité, s'il s'agit ou non d'une récidive. En cas de possession simple, la notion de quantité n'est pas prise en compte, seul le caractère récidiviste prime.

Bien que la plupart des états aient adopté cette loi, il existe de grandes variations au niveau de l'application des peines. En effet, en 1979, on constate que onze états ont éliminé les sanctions pénales pour possession de petites quantités de cannabis, considérées comme consommation personnelle. Parmi ces états, on retrouve,

l'Alaska, la Californie, la Caroline du Nord, le Colorado, le Maine, le Minnesota, le Mississippi, le Nebraska, l'état de New York, l'Ohio et l'Oregon.

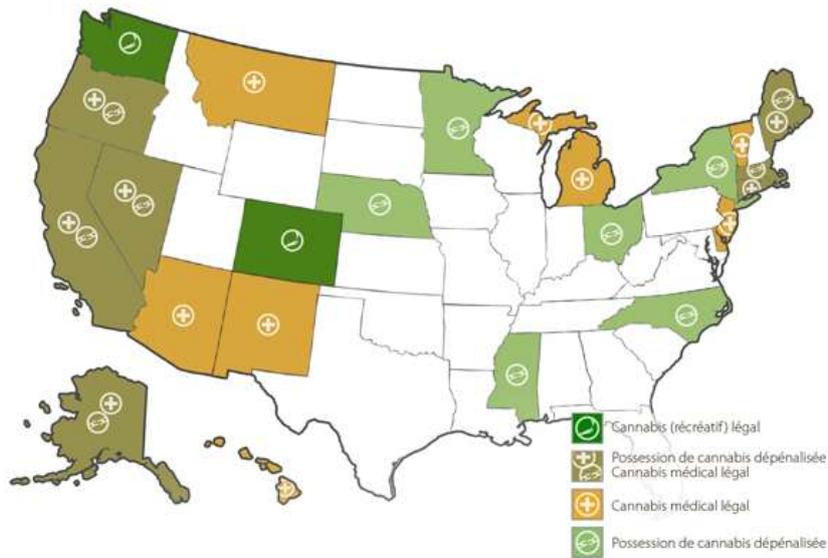
Depuis le 29 août 2013, l'administration d'Obama a commencé à donner aux États une certaine latitude pour expérimenter la législation permettant la légalisation du cannabis à usage récréatif. Le département de la justice a indiqué se refocaliser sur l'application au niveau national, de la loi relative au cannabis en produisant des charges criminelles dans huit cas seulement comme la distribution aux mineurs, sans poursuite pour les consommateurs, les cultivateurs et les commerces qui y sont liés. Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2014, le cannabis est devenu légal dans le Colorado. Les consommateurs âgés de plus de 21 ans peuvent ainsi y acheter légalement jusqu'à 28 grammes.

#### Cas du cannabis thérapeutique <sup>121 122</sup>

L'usage de cannabis médical fait l'objet d'une législation particulière selon les états. Le sujet est source de polémique aux Etats-Unis. La *Food and Drug Administration* a publié en 2006 un communiqué rappelant qu'elle n'a pas approuvé le cannabis comme médicament et qu'une évaluation a conclu qu'aucune étude scientifique solide n'a soutenu l'usage du cannabis médical. *L'American Medical Association* en appelle à des études rigoureuses sur l'usage de cette substance pour le traitement des patients.

Aux Etats-Unis, 21 états autorisent l'usage médical du cannabis. Parmi eux, l'Illinois (1<sup>er</sup> janvier 2014), le New Hampshire (2013), le Connecticut (1<sup>er</sup> octobre 2012) sont les derniers états à avoir autorisés cette utilisation du cannabis. La Californie a été le premier (6 novembre 1996). Cependant, il faut une certification écrite d'un médecin, une carte de patient enregistrée avec une photo d'identification et un système de vérification électronique.

La décision signifie que les personnes qui n'ont pas l'argent ou l'assurance pour voir un médecin prescripteur, auront néanmoins la possibilité d'indiquer devant une cour qu'ils avaient une raison médicale de consommer du cannabis. Les lois de l'État sur le cannabis médical permettent aux personnes d'en consommer dans le cas de certaines maladies, telles que les cancers, le SIDA, ou des douleurs irrémédiables.



### Législation du cannabis dans les différents états des Etats-Unis <sup>123</sup>

L'usage du cannabis médical est autorisée dans les états suivant : Californie, Hawaii, Connecticut, New Hampshire, Illinois, Washington, District de Columbia, Alaska, Arizona, Colorado, Delaware, Maine, Massachussets, Michigan, Montana, Nevada, New Jersey, Nouveau Mexique, Oregon, Rhode Island et le Vermont.

Depuis janvier 2014, le gouverneur de l'Etat de New York, Andrew Cuomo, a autorisé l'expérimentation du cannabis à usage thérapeutique dans vingt hôpitaux. « *La marijuana médicale peut aider à gérer la douleur et le traitement du cancer et d'autres maladies graves* », a-t-il justifié lors de son discours annuel de début d'année.

Cette évolution s'inscrit dans un mouvement croissant d'assouplissement des législations sur le sujet aux Etats-Unis. New York devient ainsi le 21e Etat américain à assouplir ses règles en la matière <sup>124</sup>.

- Au Canada <sup>121 125</sup>

Selon la loi canadienne, la possession, la consommation, la culture et la vente de cannabis sont des actes criminels.

Le Canada autorise l'usage du cannabis médical dans des circonstances précises. Deux catégories de patients ont accès à ce type de traitement :

- La catégorie 1 : les patients atteints de sclérose en plaques, lésion de la moelle épinière, maladie de la moelle épinière, cancer, SIDA/infection au VIH, formes graves d'arthrite et/ou épilepsie.
- La catégorie 2 : les patients ayant des pathologies graves autre que celles de la catégorie 1 pour lesquels les traitements conventionnels ont échoué

Auparavant, trois sources d'obtention du cannabis médical sont possible : la marijuana produite par Santé Canada, la culture personnelle ou encore la culture faite par une personne désignée.

Le nouveau *Règlement sur la marijuana à des fins médicales* (RMFM) est entré en vigueur en juin 2013. Auparavant, le Programme d'accès à la marijuana à des fins médicales (PAMFM) était en vigueur, mais le gouvernement du Canada craignait qu'il y ait de l'abus. De nouvelles mesures vont être mise en place. Les deux programmes cohabiteront jusqu'au 31 mars 2014, où ensuite, seul le RMFM sera de rigueur.

En vertu du nouveau *Règlement* :

- le processus relatif aux demandeurs et aux professionnels de la santé sera simplifié
- la production à des fins personnelles ou à titre de personne désignée au domicile de particuliers prendra fin le 31 mars 2014;
- les moyens actuels d'accès à la marijuana à des fins médicales seront remplacés par le recours à des producteurs commerciaux autorisés et agréés

les producteurs autorisés devront se conformer aux exigences réglementaires, comme les normes relatives au contrôle de la qualité, la tenue de registres relatifs aux activités et aux stocks de marijuana ainsi que la mise en place de mesures de sécurité physiques visant à éviter le détournement

- les producteurs ne pourront pas placer le produit en vitrine, ni le vendre au détail;
- pour la première fois, les infirmières et les infirmiers praticiens pourront prescrire de la marijuana à des fins médicales si cela est permis dans leur province

# CONCLUSION

La recherche sur les propriétés du cannabis dans le traitement de la douleur en est encore à ses débuts malgré l'utilisation de ce produit à cette fin depuis des millénaires et en dépit des progrès récents réalisés dans la pharmacologie de cette substance.

Néanmoins, il y a un certain regain d'intérêt pour l'analgésie induite par les cannabinoïdes. Les agonistes des récepteurs cannabinoïdes sont actifs dans les modèles animaux de douleur. Mais la place des dérivés cannabinoïdes dans le traitement de la douleur est encore mal appréciée, surtout pour la douleur aiguë. En cas de douleurs chroniques, les cannabinoïdes possèdent des propriétés analgésiques modestes mais significatives. Les données recueillies chez l'homme laissent croire que les cannabinoïdes seraient efficaces contre les douleurs postopératoires ou cancéreuses ainsi que celles du membre fantôme, de même que celles associées à la sclérose en plaques et à des lésions de la moelle épinière. Bien sûr, il est possible que certains types de douleurs répondent mieux que d'autres aux cannabinoïdes mais deux problèmes restent à résoudre. Quel(s) cannabinoïde(s) ou combinaison de cannabinoïdes serai(en)t 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. Les résultats des diverses études en cours sont très attendus. Ils aideront à connaître la place que prendront les cannabinoïdes dans l'arsenal thérapeutique contre la douleur.

L'arrivée prochaine du Sativex® devrait permettre l'évolution du débat et la mise en place d'autres études, pour compléter, améliorer celles en cours ou déjà existantes.

Le cannabis fait face à un autre problème : dans l'esprit de tous, le cannabis est considéré comme une drogue et non comme une plante à potentiel thérapeutique. Ses effets sont bien connus, notamment une grande euphorie et la dépendance. Hors, ce n'est pas la première drogue à qui l'on reconnaît des propriétés médicales. En effet, la morphine, avant d'être un médicament contrôlé et réglementé, était à libre usage, à qui avaient les moyens de s'en procurer.

La morphine est l'exemple d'une drogue qui peut être utilisée à des fins médicales, si elle est bien contrôlée et réglementée. Le cannabis médical est encore naissant en France. Le manque d'études, la connaissance des effets indésirables du cannabis et l'appellation « drogue » sont des freins à l'utilisation en thérapeutique du cannabis. La morphine a une histoire comparable à celle du cannabis et pourtant celle-ci est bien acceptée dans les mœurs. Mais le cannabis n'en est qu'à ses débuts. Des essais à double insu, contrôlés et bien conçus, sont nécessaires pour établir l'efficacité de la plupart des applications prétendues du cannabis, afin de comparer les puissances et les avantages relatifs du cannabis brut par rapport aux thérapies actuelles.

# LEXIQUE

Nociception : activité chimio-électrique de récepteurs et de fibres nerveuses provoquée par une stimulation potentiellement dangereuse pour l'organisme

Nocicepteur : récepteur nerveux sensible aux stimulations nociceptives

Myéline : substance composée de lipides et de protéines, gainant certaines fibres nerveuses. La fonction de la myéline est d'augmenter considérablement la vitesse de conduction des messages (influx nerveux, ou potentiel d'action). Dans les nerfs, les fibres myélinisées sont plus rapides que les autres

Algogène/Algésiogène : qui provoque la douleur

Dépolariser : passer d'une polarité négative à une polarité positive

Synapse : zone située entre deux neurones (cellules nerveuses) et assurant la transmission des informations de l'une à l'autre

Neurotransmetteur : substance chimique (appelée également neuromédiateur), fabriquée par l'organisme et permettant aux cellules nerveuses (neurones) de transmettre l'influx nerveux, entre elles

Endorphine : neurotransmetteur produite par certaines cellules du système nerveux central ayant des propriétés analgésiques équivalentes à celles que procure la morphine

Désafférentation : consiste en l'absence, ou en la grande pauvreté, des sensations atteignant le cerveau. C'est l'interruption du mécanisme neurologique, permettant le transport des sensations provenant des voies afférentes

Hyperpathie : syndrome douloureux caractérisé par une réponse exagérée à un stimulus répété et dont le seuil est augmenté

Allodynie : douleur causée par une stimulation normalement non douloureuse

Paresthésie : sensations anormales non douloureuses à type de fourmillements, picotements, engourdissements

Dysesthésie : sensations anormales non douloureuses ayant une tonalité très désagréable

Hyperalgésie : réponse exagérée à une stimulation qui est normalement douloureuse

Psychogène : se dit d'un trouble mental d'origine purement psychique, et non pas secondaire à une anomalie biochimique ou physique

Hypocondrie : inquiétude permanente concernant la santé, l'état et le fonctionnement de ses organes, provoquée par un trouble psychique bénin (anxiété, par exemple) ou grave (psychose, par exemple)

Antalgique/Analgésique : propre à calmer la douleur

Analgésie : absence de douleur à la suite d'une stimulation normalement douloureuse

Antipyrétique : médicament utilisé dans le traitement symptomatique de la fièvre

Biodisponibilité : proportion de médicaments libérée à partir de la forme pharmaceutique administrée qui devient disponible pour produire l'effet biochimique attendu

Antagoniste : substance se fixant sur les mêmes récepteurs cellulaires qu'une substance de référence, en empêchant celle-ci de produire tout ou partie de ses effets habituels

Lobotomie : opération chirurgicale du cerveau qui consiste en une section ou une altération de la substance blanche d'un lobe cérébral

Cingulotomie : opération qui consiste à détériorer de façon volontaire une partie du lobe préfrontal

Psychotrope : se dit d'une substance chimique qui agit sur le psychisme

Cannabinoïde : substance qui agit sur les récepteurs cannabinoïdes

Synergie : association de plusieurs systèmes ou d'organes pour l'obtention d'un même effet

## BIBLIOGRAPHIE

1. Le Figaro. Actualités : un tribunal autorise le cannabis thérapeutique. Consulté le 3 février 2014. <http://www.sante.lefigaro.fr>
2. Le Monde. Cannabis, la fin d'un interdit. Consulté le 3 février 2014. <http://lemonde.fr>
3. Yves Lazorthes. Evolution de la prise en charge de la douleur dans l'histoire de la médecine. Consulté le 15 janvier 2014. <http://www.medecine.ups-tlse.fr>
4. INSERM. Dossiers d'informations : la douleur. Consulté le 3 septembre 2013. <http://www.inserm.fr>
5. Institut UPSA. Pratique du traitement de la douleur. P. 65, 72, 74. Consulté le 3 septembre 2013. <http://institut-upsa-douleur.org>
6. Modèle de Loeser. Consulté le 19 septembre 2013. <http://douleurchronique.fr>
7. Mécanisme de la douleur. Anatomie de la douleur. Consulté le 18 septembre 2013. <http://www.google.fr>
8. Carine Bécamel. La douleur, régulation de la nociception. Consulté le 20 janvier 2014. <http://www.med.univ-montp1.fr>
9. Fibres nociceptives. Consulté le 10 avril 2014. <http://www.google.fr>
10. Jean-Christophe Sol, Patrick Chaynes et Yves Lazorthes. Douleurs : bases anatomiques, physiologiques et psychologiques. Page 6. Consulté le 3 octobre 2013. <http://www.medecine.ups-tlse.fr>
11. Phénomène de la douleur. Bases neurophysiologiques. Consulté le 28 octobre 2013. <http://uriic.uqat.ca>
12. Transduction de la douleur. Consulté le 28 octobre 2013. <http://www.google.fr>
13. Brisson Céline. Intérêt thérapeutique des cannabinoïdes dans le traitement de la douleur. Consulté le 29 octobre 2013. <http://scd.unilim.fr>
14. Mécanismes d'atténuation physiologique de la douleur. Consulté le 30 octobre 2013. <http://www.google.fr>
15. Claude Mann. Neurophysiologie de la douleur. Centre anti-douleur, CHU de Montpellier. Consulté le 5 novembre 2013. <http://www.med.univ-montp1.fr>
16. Phénomène de la douleur. Contrôles des centres supérieurs du SNC. Consulté le 5 novembre 2013. <http://uriic.uqat.ca>
17. Université de Tours. Faculté de médecine. Consulté le 24 février 2014. <http://fmc.med.univ-tours.fr>
18. Institut UPSA. Les différents types de douleurs. Consulté le 10 novembre 2013. <http://www.institut-upsa-douleur.org>
19. Douleur aiguë et douleur chronique. - Skikdi Najet. Référentiel douleur Consulté le 10 novembre 2013. <http://www.gustaveroussy.fr>
20. Institut UPSA de la douleur. Evaluation de la douleur. Consulté le 15 septembre 2013. <http://www.institut-upsa-douleur.org>
21. Echelle des cubes. Consulté le 17 novembre 2013. <http://www.google.fr>
22. L'évaluation de la douleur. Consulté le 27 octobre 2013. <http://www.infirmiers.com>
23. Outils d'évaluation de la douleur. Echelle Visuelle Analogique. Consulté le 27 octobre 2013. <http://www.sfetd-douleur.org>
24. Claire Chauffour-Ader. MC Daydé. Petit précis de la douleur, comprendre, évaluer, traiter, accompagner. Lamarre. 2009
25. P. Ginies. J. Sinot. Guide pratique de l'antalgie, analgésie, médicaments, matériels. 2<sup>ème</sup> édition. Sauramps Médical.

26. Traitements médicamenteux de la douleur. Définition des paliers I, II et III. Consulté le 24 février 2014. <http://ifits.fr>
27. Revue Pharma. OSPHarm. Comment se porte le marché de l'antalgie ? vol55. 2010
28. Le paracétamol, de nouvelles cibles pour un vieux médicament, David Barrière, Christophe Mallet, Alain Eschaliér, UMR 766, Inserm, Université d'Auvergne, 2010, page 5
29. Institut UPSA de la douleur. Le paracétamol, de nouvelles cibles pour un vieux médicament. Consulté le 10 février 2014. <http://www.institut-upsa-douleur.org>
30. Revue Médicale Suisse. Réactions d'hypersensibilité immédiates aux anti-inflammatoires non stéroïdiens : allergie ou pseudo-allergie ? 2010;6:1345-1350
31. Pharmacorama. Inhibiteurs des cyclooxygénases, AINS, Coxibs, AINS à activité COX-2 spécifique. Consulté le 3 février 2014. <http://www.pharmacorama.com>
32. F. Adam. Antalgiques de palier 2. Consulté le 4 février 2014. [www.sciencesdirect.com](http://www.sciencesdirect.com)
33. Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses. Consulté le 4 février 2014. [www.anism.fr](http://www.anism.fr)
34. Les médicaments des douleurs modérées à sévères. Consulté le 5 février 2014. [www.eurakesante.fr](http://www.eurakesante.fr)
35. La morphine. Historique de la morphine. De l'opium à la morphine : rencontre d'une découverte et d'une invention. Consulté le 12 janvier 2014. <http://www.prospective-jeunesse.be>
36. Le fentanyl. Consulté le 3 février 2014 <http://www.oncoprof.net>
37. Actiq-Effentora-Durogesic-Instanyl-Abstral Consulté le 10 avril 2014. [www.google.fr](http://www.google.fr)
38. F. Laroche. Traitements des douleurs neuropathiques. Consulté le 2 février 2014. <http://www.maitrise-orthop.com>
39. Observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques, région centre, OMÉDIT. Traitements des douleurs neuropathiques chez l'adulte. Consulté le 2 février 2014. <http://www.omedit-centre.fr>
40. Pascale Thibault. Nathalie Fournical. Moyens non pharmacologiques de prise en charge de la douleur. Lamarre. 2012 .
41. Petite histoire naturelle des drogues psychotropes. Le cannabis. Consulté le 15 décembre 2013. [www.didier-pol.net](http://www.didier-pol.net)
42. J-L Guignard, F. Dupond. Abrégés botaniques. Systématique moléculaire. 13<sup>ème</sup> édition. Masson 2004. P.11
43. Le cannabis. Elements de botanique. Consulté le 6 février 2014. <http://rleb07.free.fr>
44. Feuille de cannabis. Consulté le 24 février 2014. <http://it.wikipedia.org>
45. Franjo Grotenhermen. Cannabis en médecine, un guide pratique des applications médicales du cannabis et du THC. Indica. 2004.
46. Terpènes et modulation des effets du cannabis – Effets des phytocannabinoïdes - Le sativex – La vaporisation - John M. McPartland, Ethan B. Russo. Cannabis and cannabis extracts: greater than the sum of their parts? – Cannabis, effets indésirables. Consulté le 8 février 2014. <http://www.principesactifs.org>
47. UFCM. Effets des cannabinoïdes sur l'organisme. Cannabinoïdes, leur effet antalgique sur l'organisme Consulté le 12 février 2014. <http://www.ufcmed.org>
48. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. Science 1992, 258 : 1946-1949. <http://www.ipubli.inserm.fr>. Consulté le 24 février 2014

49. Grotenhermen F., Russo E. Editors. Cannabis and cannabinoids: pharmacology, toxicology and therapeutic potential. The Haworth integrative healing press. NY, 2002. 425p
50. Richard D. Senon JL. Le cannabis, que sais-je ? PUF. 2000. Consulté le 19 février 2014. <http://cyberpharmacie.free.fr>
51. INSERM. Expertise collective. *Cannabis. Quels effets sur le comportement et la santé?* Page 149. Les éditions INSERM. 2001.
52. INSERM. Expertise collective. *Cannabis. Quels effets sur le comportement et la santé?* Les éditions INSERM. 2001. Consulté le 24 février 2013. <http://www.ipubli.inserm.fr>
53. John M. McPartland, Ethan B. Russo. Cannabis and Cannabis Extracts : Greater Than the Sum of Their Parts ? Consulté le 24 février 2014. <http://www.cannabis-med.org>
54. British Journal of Pharmacology. Pertwee Roger G. Pharmacology of cannabinoids CB1 and CB2 receptors/pharmacology. 2006. vol 147
55. Petitet F. Les récepteurs CB1 et leurs ligands/ Douleurs et analgésie. 2001
56. Laboratoire de pharmacologie expérimentale et clinique de l'université de Rennes. Consulté le 24 février 2014. <http://www.med.univ-rennes1.fr>
57. INSERM. Expertise collective. *Cannabis. Quels effets sur le comportement et la santé?* Les éditions INSERM. 2001. Consulté le 24 février 2013. <http://www.ipubli.inserm.fr>
58. Pierre Beaulieu, Mark Ware. La recherche médicale sur le cannabis dans le traitement de la douleur au Canada : passé, présent et futur ? », *Drogues, santé et société*, vol. 2, n° 2, 2004, p.6. Consulté le 24 février 2014. <http://www.erudit.org>
59. Di Marzo V., Bifulco M., De Petrocellis L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat.Rev.Drug Discov.*, vol. 3, 2004, p. 771-784.
60. INSERM. Expertise collective. *Cannabis. Quels effets sur le comportement et la santé?* Les éditions INSERM. 2001. Consulté le 24 février 2013. <http://www.ipubli.inserm.fr>
61. Franjo Grotenhermen. Les cannabinoïdes et le système des endocannabinoïdes. Consulté le 26 février 2014. <http://www.cannabis-med.org>
62. Health Canada. Le cannabis (marihuana, marijuana) et les cannabinoïdes. Consulté le 25 février 2014. <http://www.hc-sc.gc.ca>
63. Cannabis, médicament d'avenir ? Le cannabis thérapeutique, quels usages ? Consulté le 25 février 2014. <http://future.arte.tv/fr>
64. Franjo Grotenhermen. Cannabis en médecine. Synthèse « effets des cannabinoïdes et terpènes ». Indica.
65. Christie MJ, et C. Mallet. « Endocannabinoids can open the pain gate », dans *Sci.Signal*, vol. 2, 2009, p. pe57.-
66. Ostefeld, T., J. Price, M. Albanese, J. Bullman et autres. « A Randomized, Controlled Study to Investigate the Analgesic Efficacy of Single Doses of the Cannabinoid Receptor-2 Agonist GW842166, Ibuprofen or Placebo in Patients With Acute Pain Following Third Molar Tooth Extraction », dans *Clin.J.Pain*, vol. 27, 2011, p. 668-676.
67. Karst, M., S. Wippermann et J. Ahrens. « Role of cannabinoids in the treatment of pain and (painful) spasticity », dans *Drugs*, vol. 70, 2010, p. 2409-2438.
68. Hill, S. Y., R. Schwin, D. W. Goodwin et B. J. Powell. « Marihuana and pain », dans *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, vol. 188, 1974, p. 415-418.

69. Milstein, S. L., K. Maccannell, G. Karr et S. Clark. « Marijuana-produced changes in pain tolerance. Experienced and non-experienced subject dans *Int.Pharmacopsychiatry*, vol. 10, 1975, p. 177-182.
70. Wallace, M., G. Schulteis, J. H. Atkinson, T. Wolfson et autres. « Dose-dependent effects of smoked cannabis on capsaicin-induced pain and hyperalgesia in healthy volunteers », dans *Anesthesiology*, vol. 107, 2007, p. 785-796
71. Naef M, M Curatolo, S. Petersen-Felix, L. Arendt-Nielsen et autres. « The analgesic effect of oral delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), morphine, and a THC-morphine combination in healthy subjects under experimental pain conditions », dans *Pain*, vol. 105, 2003, p. 79-88.
72. Redmond, W. J., P. Goffaux, S. Potvin et S. Marchand. « Analgesic and antihyperalgesic effects of nabilone on experimental heat pain », dans *Curr.Med.Res.Opin.*, vol. 24, 2008, p. 1017-1024.
73. Kraft, B. « Is there any clinically relevant cannabinoid-induced analgesia? », dans *Pharmacology*, vol. 89, 2012, p. 237-246.
74. Walker, J. M., et S. M. Huang. « Cannabinoid analgesia », dans *Pharmacol.Ther.*, vol. 95, 2002, p. 127-135.
75. Rahn, E. J., et A. G. Hohmann. « Cannabinoids as pharmacotherapies for neuropathic pain: from the bench to the bedside », dans *Neurotherapeutics*, vol. 6, 2009, p. 713-737.
76. Costa, B., A. E. Trovato, F. Comelli, G. Giagnoni et autres. « The non-psychoactive cannabis constituent cannabidiol is an orally effective therapeutic agent in rat chronic inflammatory and neuropathic pain », dans *Eur.J.Pharmacol.*, vol. 556, 2007, p. 75-83.
77. Toth, C. C., N. M. Jedrzejewski, C. L. Ellis et W. H. Frey. « Cannabinoid-mediated modulation of neuropathic pain and microglial accumulation in a model of murine type I diabetic peripheral neuropathic pain », dans *Mol.Pain*, vol. 6, 2010, p. 16-
78. Santé Canada. Renseignements destinés aux professionnels de santé. Le cannabis (marihuana, marijuana) et les cannabinoïdes
79. Frank B, Serpell MG, Hughes J, et al. *Comparison of analgesic effects and patient tolerability of nabilone and dihydrocodeine for chronic neuropathic pain : Randomised, crossover, double blind study. BMJ 2008;336:199-201.*
80. Ashton, J. C., et E. D. Milligan. « Cannabinoids for the treatment of neuropathic pain: clinical evidence », dans *Curr.Opin.Investig.Drugs*, vol. 9, 2008, p. 65-75.
81. Wilsey, B., T. Marcotte, A. Tsodikov, J. Millmann et autres. « A randomized, placebo-controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain », dans *J.Pain*, vol. 9, 2008, p. 506-521.
82. Ware, M. A., T. Wang, S. Shapiro, A. Robinson et autres. « Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial », dans *CMAJ*, vol. 182, 2010, p. E694-E701.
83. Berlach, D. M., Y. Shir et M. A. Ware. « Experience with the synthetic cannabinoid nabilone in chronic noncancer pain », dans *Pain Med.*, vol. 7, 2006, p. 25-29.
84. Svendsen, K. B., T. S. Jensen et F. W. Bach. « Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial », dans *BMJ*, vol. 329, 2004, p. 253-260.

- 85.** Berman, J. S., C. Symonds et R. Birch. « Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial », dans *Pain*, vol. 112, 2004, p. 299-306.
- 86.** Rog, D. J., T. J. Nurmikko, T. Friede et C. A. Young. « Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis », dans *Neurology*, vol. 65, 2005, p. 812-819.
- 87.** Lynch, M. E. et F. Campbell. « Cannabinoids for Treatment of Chronic Non-Cancer Pain; a Systematic Review of Randomized Trials », dans *Br.J.Clin.Pharmacol.*, vol. 72, 2011, p. 735-744.
- 88.** Noyes, R., Jr., S. F. Brunk, D. A. Baram et A. Canter. « Analgesic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol », dans *J.Clin.Pharmacol.*, vol. 15, 1975, p. 139-143.
- 89.** Noyes, R., Jr., S. F. Brunk, D. A. Avery et A. C. Canter. « The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine », dans *Clin.Pharmacol.Ther.*, vol. 18, 1975, p. 84-89.
- 90.** Johnson, J. R., M. Burnell-Nugent, D. Lossignol, E. D. Ganee-Motan et autres. « 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 », dans *J.Pain Symptom.Manage*, vol. 39, 2010, p. 167-179.
- 91.** Johnson, J. R., D. Lossignol, M. Burnell-Nugent et M. T. Fallon. « An Open-Label Extension Study to Investigate the Long-Term Safety and Tolerability of THC/CBD Oromucosal Spray and Oromucosal THC Spray in Patients With Terminal Cancer-Related Pain Refractory to Strong Opioid Analgesics », dans *J.Pain Symptom.Manage.*, 2012.
- 92.** GW Pharmaceuticals. Monographie de produit pour Sativex®, 2010
- 93.** Zajicek J, Fox P, Sanders H, et al. *Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): Multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 2003; 362:1517-26.*
- 94.** Blake DR, Robson P, Ho M, et al. *Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. Rheumatology 2006;45:50-2.*
- 95.** Pinsger M, Schimetta W, Volc D, et al. *Benefits of an add-on treatment with the synthetic cannabinomimetic nabilone on patients with chronic pain – a randomized controlled trial. Wien Klin Wochenschr 2006;118:327-35*
- 96.** Skrabek RQ, Galimova L, Ethans K, Perry D. *Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. J Pain 2008;9:164-73.*
- 97.** Jain, A. K., J. R. Ryan, F. G. McMahon et G. Smith. « Evaluation of intramuscular levonantradol and placebo in acute postoperative pain », dans *J.Clin.Pharmacol.*, vol. 21, 1981, p. 320S-326S.
- 98.** Buggy, D. J., L. Toogood, S. Maric, P. Sharpe et autres. « Lack of analgesic efficacy of oral delta-9-tetrahydrocannabinol in postoperative pain », dans *Pain*, vol. 106, 2003, p. 169-172.
- 99.** Beaulieu, P. « Effects of nabilone, a synthetic cannabinoid, on postoperative pain », dans *Can.J.Anaesth.*, vol. 53, 2006, p. 769-775.
- 100.** J. Desroches P. Beaulieu. *Revue Médicale Suisse. Système cannabinoïde et douleur : quelle place en thérapeutique ?*
- 101.** Abrams D, Couey P, Shade B, Kelly M. Cannabinoid-opioid interaction in chronic pain. *Clin.Pharmacol.Ther.*, vol. 90, 2011, p. 844-851.
- 102.** Santé Canada. Feuillet d'information, qu'est-ce que Sativex ? Consulté le 12 décembre 2013. <http://www.bayer.ca>

- 103.** Damien Chaillet. Le cannabis et les ligands cannabinoïdes ont-ils un potentiel thérapeutique malgré leurs effets délétères ? 2007
- 104.** Medicanna. Informations sur le cannabis médical. Différentes utilisations thérapeutiques. Consulté le 16 janvier 2014. <http://medicanna.wordpress.com>
- 105.** Julie Desroches, Pierre Beaulieu. Revue Médicale Suisse. Système cannabinoïde et douleur, quelle place en thérapeutique ? 15 février 2014. <http://rms.medhyg.ch/numero-162-page-1505.htm> 2008;4:1505-1513
- 106.** Convention Unique sur les stupéfiants du 30 mars 1961, modifiée par le protocole du 25 mars 1972 portant amendement à la Convention Unique sur les stupéfiants, entrée en vigueur le 8 août 1975, Nation Unies, recueil des traités, vol 976, p105
- 107.** Convention sur les substances psychotropes signée à Vienne le 21 février 1971, entrée en vigueur le 16 août 1976, Nation Unies, recueil des traités, vol 1019, p175
- 108.** Observatoire français des drogues et des toxicomanies. Cannabis. Consulté le 12 janvier 2014. <http://www.ofdt.fr>
- 109.** Code de la Santé publique. Article R5132-86 Modifié par Décret n°2013-473 du 5 juin 2013 - art.1. - Cannabis Consulté le 12 janvier 2014. <http://www.legifrance.gouv.fr>
- 110.** Cannabis, ce que dit la loi. - MILDT. Etudes de législation comparée. Les législations européennes en matière de drogue. Mai 2006. Consulté le 12 janvier 2014. [www.drogues.gouv.fr](http://www.drogues.gouv.fr)
- 111.** Alexandre Jeffrey. *Politiques et législations, France*. Consulté le 12 janvier 2014. <http://www.cannabis-med.org>
- 112.** *La législation du cannabis*. Consulté le 13 janvier 2014. <http://www.canabizz.com>
- 113.** Medicanna. Généralités sur le cannabis. Législation du cannabis thérapeutique. Consulté le 13 janvier 2014. <http://medicanna.wordpress.com>
- 114.** Ministère néerlandais des affaires étrangères. Principe de la politique néerlandaise en matière de drogues. Consulté le 15 janvier 2014. <http://www.minbuza.nl>
- 115.** Medicinal marihuana. Netherlands. Consulté le 16 janvier 2014. <http://www.medicinal-marihuana.com/>
- 116.** IACM- Bulletin du 4 décembre 2005. Consulté le 16 janvier 2014. <http://www.acmed.org>
- 117.** *Législation du cannabis médical dans le monde*. Consulté le 16 janvier 2014. <http://www.wikipedia.fr>
- 118.** The marijuana tax act of 1937. Consulté le 17 janvier 2014. [www.druglibrary.org](http://www.druglibrary.org)
- 119.** Benjamin Dolin. *Politique nationale en matière de drogues : Etats-Unis d'Amérique*. Division des affaires politiques et sociales. 23 juillet 2001
- 120.** Mitch Earlwine. *La politique américaine en matière de drogues et l'état des connaissances sur le cannabis*. Drogues, santé et société. Vol 2, n°2, 1<sup>er</sup> semestre 2004
- 121.** IACM-Bulletin du 30 Septembre 2013. Bulletin du 2 octobre 2013. Canada : nouveau programme pour l'usage thérapeutique du cannabis. Consulté le 20 janvier 2014. [www.cannabis-med.org](http://www.cannabis-med.org)
- 122.** *Cannabis médical*. Consulté le 20 janvier 2014. <http://www.wikipedia.fr>
- 123.** *Marijuana: légalisée dans certains États américains, mais...* Consulté le 20 janvier 2014. [www.cannabis-infos.com](http://www.cannabis-infos.com)

- 124.** Metronews. New-York teste le cannabis thérapeutique. Consulté le 20 janvier 2014. <http://www.metronews.fr>
- 125.** David Côte. La législation du cannabis au Canada. Consulté le 16 janvier 2014. [www.zombiemedia.org](http://www.zombiemedia.org)

Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2013/2014

**Nom : LERICQUE**  
**Prénom : Esther**

**Titre de la thèse : Les traitements cannabinoïdes sont-ils efficaces dans le traitement de la douleur ?**

**Mots-clés : douleur, cannabis thérapeutique, cannabinoïdes, système endocannabinoïde, Sativex®, législation**

---

**Résumé : La recherche concernant le traitement de la douleur est extrêmement intense. En effet, la douleur motive près de deux tiers des consultations médicales. De nombreux médicaments existent déjà, du paracétamol à la morphine, en passant par le tramadol et la codéine. Mais ces traitements sont-ils suffisants ? La recherche médicale évolue et s'est tournée vers le cannabis, plante qui possède un potentiel thérapeutique grandissant. Mais ce n'est pas une plante anodine, il faut juger de la balance bénéfices/risques. De nombreuses études sont en cours concernant l'efficacité du cannabis thérapeutique dans le traitement de la douleur, mais aussi dans bien d'autres perspectives. Des médicaments à base de cannabis existent déjà, jusqu'alors interdits en France. Mais depuis peu, le gouvernement se penche sur la question du cannabis thérapeutique et fait évoluer sa législation : le Sativex®, médicament à base de cannabis, va bientôt faire son apparition dans les officines françaises.**

---

**Membres du jury :**

**Président** : Monsieur DINE Thierry, Professeur à la Faculté de Lille, Praticien Hospitalier

**Assesseur** : Monsieur GRESSIER Bernard, Professeur à la Faculté de Lille, Praticien Hospitalier

**Membre extérieur** : Monsieur FAIZ Mohamed, Docteur en Pharmacie, Lille



**DECISION D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : LEA COUPE ESTHER

Date, heure et lieu de soutenance : 27 mai 2014, 17h15

Le 27 05 2014 à 17 h 15 Amphithéâtre ou salle : Pauling

Avis du conseiller de thèse:

Nom : GRESSIER

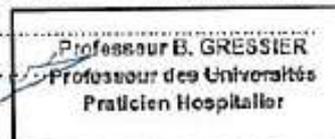
Prénom : Bernard

favorable

défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 16/06/2014  
Signature: B. Gressier



Avis du Président de Jury

Nom : DUNE

Prénom : Thierry

favorable

défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 5/5/2014  
Signature: [Signature]

Décision de Monsieur le Doyen:

favorable

défavorable



Le Doyen

L. DUBREUIL

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.