

Université de Lille

Année Universitaire 2018/2019

Faculté de Pharmacie de Lille

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

**Soutenue publiquement le 14/05/2019**

**Par M Martin LAUGIER**

---

**Intérêt des cannabinoïdes dans le traitement de la  
sclérose en plaques**

---

**Membres du jury :**

**Président :** HENNEBELLE Thierry, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Lille

**Directeur, conseiller de thèse :** BORDAGE Simon, maître de conférence universitaire, Faculté de Pharmacie de Lille

**Assesseur(s) :** BEUGIN-DEFRAIN Caroline, Pharmacienne titulaire à la Pharmacie du Faubourg de Douai à 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.**

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

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

### Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

### Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

## Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

## Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

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

## Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire

Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie

M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

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

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

# REMERCIEMENTS

**A Monsieur Bordage**, Maître de conférence en pharmacognosie, d'avoir accepté de me piloter durant ce travail de thèse.

**A Monsieur Hennebelle**, Président de thèse, d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

**A Madame Beugin-Defrain**, Docteur en Pharmacie, de m'avoir accepté dans son équipe officinal, pour tous les conseils de phytothérapie et d'aromathérapie qu'elle a pu et qu'elle continuera de m'apporter, ainsi que d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

**A Monsieur Foulon**, Docteur en Pharmacie, pour m'avoir pris sous son aile pendant mes emplois étudiants et mon stage de 6<sup>ème</sup> année.

**Aux différents collègues de stages et d'emplois étudiants**, notamment Alexis, Tessine et Antoine, avec qui j'ai pu apprendre davantage mon futur métier et échanger des fous rires.

**A Marine**, pour m'avoir soutenu, pour m'avoir poussé à avancer, à maintes et maintes reprises, je ne te remercierai jamais assez pour la patience légendaire dont tu as pu faire preuve pendant ces deux ans. Merci de faire partie de mon quotidien depuis déjà 5 ans. Je t'aime.

**A ma mère**, qui a su m'apporter un soutien inestimable, aussi bien moral afin de me motiver pour la rédaction de cette thèse et le bon déroulement de mon cursus universitaire, que financier, pour m'avoir permis de choisir la voie que j'avais désirée.

**A mon père**, atteint d'une sclérose en plaques, à qui je dédicace cette thèse, qui a su me soutenir et m'épauler à sa manière.

**A ma grande sœur**, Lyse, que je redécouvre depuis quelques temps et qui a su m'apporter une part de sociabilité qui me manquait dans ma vie.

**A ma belle-mère**, Fabienne, avec qui j'entretiens de très bons rapports.

**A mes copains de la faculté**, les Romain, Adeline, Amaury, Eline et leur moitié, avec qui j'ai pu passer de très bons moments, aussi bien à la faculté qu'en vacances.

**A mes amis de Dunkerque**, Paul, Manu, Victor, Samy, Maxime, qui m'ont permis de penser à autre chose pendant la rédaction de cette thèse.

**Aux amis de Marine**, Pauline, Victor, Grégoire, Simon, Victoria, que je suis très heureux d'avoir rencontré et qui resteront indéniablement de très bons amis.

# TABLE DES ABREVIATIONS

<b>2-AG :</b>	2-arachidonyleglycérol
<b>5-HT :</b>	5-hydroxytryptamine ou Sérotonine
<b>ADCC :</b>	Cytotoxicité Cellulaire Dépendante des Anticorps
<b>ADCP :</b>	Phagocytose Cellulaire Dépendante des Anticorps
<b>AEA :</b>	N-arachidonylethanolamide ou Anandamide
<b>AMM :</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>AND :</b>	Acide Désoxyribonucléique
<b>ANSM :</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
<b>AIT :</b>	Accident Ischémique Transitoire
<b>ALAT :</b>	Alanine aminotransférase
<b>ALD :</b>	Affection Longue Durée
<b>ASAT :</b>	Aspartate aminotransférase
<b>ASMR :</b>	Amélioration du Service Médical Rendu
<b>ATU :</b>	Autorisation Temporaire d'Utilisation
<b>AVC :</b>	Accident Vasculaire Cérébral
<b>BHE :</b>	Barrière Hémato-Encéphalique
<b>CBC :</b>	Cannabichromène
<b>CBD :</b>	Cannabidiol
<b>CBDV :</b>	Cannabidivarine
<b>CBG :</b>	Cannabigerol
<b>CBGA :</b>	Acide cannabigerolique
<b>CBN :</b>	Cannabinol
<b>CDC :</b>	Cytotoxicité Dépendante du Complément
<b>CSST :</b>	Comité Scientifique Spécialisé Temporaire
<b>CYP450 :</b>	Cytochrome P450
<b>DHO-OH :</b>	Dihydroorotate Déhydrogénase
<b>EC :</b>	Endocannabinoïde
<b>EEN-11 :</b>	Echelle d'Evaluation Numérique de 11 points
<b>EPPH :</b>	Effet de Premier Passage Hépatique

<b>FAAH :</b>	Fatty Acid Amid Hydrolase
<b>GABA :</b>	Acide $\gamma$ -aminobutyrique
<b>GMPc :</b>	Guanosine Monophosphate cyclique
<b>GPR :</b>	<i>G protein-coupled receptor</i>
<b>HLA :</b>	Human Leukocyte Antigen
<b>IDM :</b>	Infarctus du myocarde
<b>IFN :</b>	Interféron
<b>IRM :</b>	Imagerie par Résonance Magnétique
<b>IV :</b>	Intraveineuse
<b>LCR :</b>	Liquide Céphalo-Rachidien
<b>LEMP :</b>	Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive
<b>MAGL :</b>	Monoacylglycérol Lipase
<b>MMSE :</b>	<i>Mini-Mental State Examination</i>
<b>MSSS :</b>	Multiple Sclerosis Spasticity Scale
<b>MTX :</b>	Méthotrexate
<b>NA :</b>	Noradrénaline
<b>NAPE-PLD</b>	N-acyl phosphatidylethanolamine-specific phospholipase D
<b>:</b>	Numération Formule Sanguine
<b>NFS :</b>	Monoxyde d'Azote
<b>NO :</b>	Numeric Rating Scale
<b>NRS :</b>	Phosphatase Alcaline
<b>PAL :</b>	Phosphodiesterase de type 5
<b>PDE5 :</b>	<i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor</i>
<b>PPAR :</b>	Réactions Associées à la Perfusion
<b>RAP :</b>	Randomized Controlled Trial
<b>RCT :</b>	Sphingosine 1-Phosphate
<b>S1P :</b>	Sclérose en plaques
<b>SEP :</b>	Sclérose en Plaques Primaire Progressive
<b>SEP PP :</b>	Sclérose en Plaques Récurrente Progressive
<b>SEP RP :</b>	Sclérose en Plaques Récurrente Rémittente
<b>SEP RR :</b>	

<b>SEP SP :</b>	Sclérose en Plaques Secondairement Progressive
<b>SCI :</b>	Syndrome Clinique Isolé
<b>SMR :</b>	Service Médical Rendu
<b>SNC :</b>	Système Nerveux Central
<b>SNP :</b>	Système Nerveux Périphérique
<b>THC :</b>	Tétrahydrocannabinol
<b>TGN :</b>	Thioguanine nucléotides
<b>TRP :</b>	<i>Transient Receptor Potential</i>
<b>UV :</b>	Ultra-Violets

# Table des matières

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>15</b>
<b>PARTIE 1 : SCLEROSE EN PLAQUES</b> .....	<b>17</b>
I. UN PEU D'HISTOIRE .....	17
II. EPIDEMIOLOGIE.....	17
A. <i>Dans le monde</i> .....	17
B. <i>En France</i> .....	18
III. ETIOLOGIE.....	20
A. <i>Facteurs géographiques</i> .....	20
1. Gradient Nord-Sud.....	20
2. Influence des migrations.....	20
B. <i>Facteurs environnementaux</i> .....	20
1. Infections .....	20
2. Vitamine D et ultraviolets .....	20
3. Alimentation .....	21
4. Tabac.....	21
C. <i>Facteurs génétiques</i> .....	21
1. Sexe.....	21
2. Gènes incriminés.....	21
3. Héritéité .....	21
D. <i>Vaccins</i> .....	22
IV. PHYSIOPATHOLOGIE .....	22
A. <i>Rappels anatomiques</i> .....	22
B. <i>Processus de démyélinisation</i> .....	23
C. <i>Formes cliniques</i> .....	25
1. Forme récurrente-rémittente (SEP-RR).....	25
2. Forme secondairement progressive (SEP-SP) .....	25
3. Forme progressive primaire (SEP-PP) .....	25
4. Forme récurrente progressive (SEP-RP).....	26
V. SYMPTOMES .....	26
A. <i>Symptômes inauguraux</i> .....	26
B. <i>Atteinte optique</i> .....	27
C. <i>Troubles sensitifs</i> .....	27
D. <i>Troubles moteurs</i> .....	27
E. <i>Troubles sphinctériens</i> .....	27
F. <i>Troubles sexuels</i> .....	27
G. <i>Troubles psychologiques</i> .....	28
VI. DIAGNOSTIC .....	28
A. <i>Syndrome Clique Isolé</i> .....	28
B. <i>Critères de McDonald</i> .....	29
VII. TRAITEMENTS.....	29
A. <i>Traitement des poussées</i> .....	29
B. <i>Traitement de fond</i> .....	30
1. Traitements disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) .....	30

a.	Tériflunomide (AUBAGIO®).....	30
b.	Diméthyl fumarate (TECFIDERA®).....	31
c.	Natalizumab (TYSABRI®).....	32
d.	Fingolimod (GILENYA®).....	33
e.	Mitoxantrone (ELSEP®).....	33
f.	Ocrelizumab (OCREVUS®).....	34
g.	Alemtuzumab (LEMTRADA®).....	35
h.	Cladribine (MAVENCLAD®).....	36
i.	Daclizumab (ZINBRYTA®).....	37
2.	Traitements hors AMM.....	38
a.	Mycophénolate mofétil (CELLCEPT®).....	38
b.	Cyclophosphamide (ENDOXAN®).....	39
c.	Methotrexate (NOVATREX®, METOJECT®).....	39
d.	Azathioprine (IMUREL®).....	40
C.	<i>Traitement symptomatique</i> .....	41
1.	Troubles urinaires.....	41
2.	Troubles digestifs.....	41
3.	Troubles sexuels.....	42
4.	Fatigue.....	43
5.	Douleurs.....	44
6.	Spasticité.....	44
7.	Dépression.....	45

## **PARTIE 2 : CANNABIS ET CANNABINOÏDES ..... 47**

I.	HISTORIQUE, USAGES TRADITIONNELS ET RECREATIFS.....	47
A.	<i>Un peu d'histoire</i> .....	47
B.	<i>Différentes formes de consommation</i> .....	48
1.	Produits bruts.....	48
a.	Jus de chanvre frais.....	49
b.	Fleurs de chanvre séchées et affinées.....	49
2.	Produits transformés.....	50
a.	Résine de chanvre.....	50
b.	Beurre infusé (ou beurre de Marrakech).....	50
3.	Produits concentrés.....	51
a.	Teintures mères.....	51
b.	Concentrés solides.....	51
II.	CANNABIS : DE LA PLANTE AUX PRINCIPES ACTIFS.....	52
A.	<i>Description</i> .....	52
B.	<i>Répartition géographique</i> .....	55
C.	<i>Phytocannabinoïdes</i> .....	55
1.	$\Delta$ -9-tétrahydrocannabinol ( $\Delta$ -9-THC).....	55
2.	Cannabinol (CBN).....	56
3.	Cannabidiol (CBD).....	56
4.	Cannabigerol (CBG).....	57
5.	Cannabichromène (CBC).....	58
6.	$\Delta$ -9-tétrahydrocannabivarine ( $\Delta$ -9-THCV).....	58
7.	Cannabidivarine (CBDV).....	59
8.	Autres cannabinoïdes.....	59
D.	<i>Médicaments à base de cannabinoïdes</i> .....	59

1.	Nabiximols (SATIVEX®).....	59
2.	Nabilone (CESAMET®).....	60
3.	Dronabinol (MARINOL®).....	60
4.	Cannabidiol (EPIDIOLEX®).....	60
III.	PHARMACOLOGIE.....	60
A.	<i>Système endocannabinoïde (EC)</i> .....	60
1.	Description.....	60
2.	Rôles physiologiques et pathophysiologiques.....	62
a.	Stress chronique.....	62
b.	Obésité.....	62
c.	Système nerveux.....	62
d.	Douleurs et inflammation.....	63
e.	Circulation sanguine.....	63
f.	Cancer.....	63
g.	Système gastro-intestinal.....	63
h.	Foie.....	63
i.	Système reproductif.....	63
j.	Système squelettique.....	64
B.	<i>Modes d'administration et pharmacocinétique</i> .....	64
IV.	TOXICOLOGIE.....	68
A.	<i>Effets à court terme</i> .....	68
B.	<i>Effets d'une consommation chronique</i> .....	69
1.	Troubles psychiques.....	69
a.	Addiction au cannabis.....	69
b.	Syndrome de manque.....	70
c.	Syndrome amotivationnel.....	70
d.	Lien entre cannabis et d'autres maladies psychiatriques.....	70
e.	Troubles cognitifs.....	71
2.	Troubles somatiques.....	71
a.	Troubles oraux.....	71
b.	Troubles digestifs.....	71
c.	Troubles respiratoires.....	71
d.	Troubles cardiovasculaires.....	71
e.	Troubles cutanéomuqueux.....	72
f.	Troubles métaboliques.....	72
g.	Complications gynécologiques et obstétriques.....	72
h.	Cancer.....	72
V.	LEGISLATION.....	73
A.	<i>En France</i> .....	73
B.	<i>En Europe et dans le monde</i> .....	75
<b>PARTIE 3 : INTERET THERAPEUTIQUE DES CANNABINOÏDES DANS LA SCLEROSE EN PLAQUES.....</b>		<b>77</b>
I.	FOCUS SUR LE SATIVEX®.....	77
II.	INDICATIONS POTENTIELLES DU CANNABIS THERAPEUTIQUE.....	79
A.	<i>Epilepsie</i> .....	79
B.	<i>Nausées et vomissements dus à la chimiothérapie anticancéreuse</i> .....	80
C.	<i>Cancers</i> .....	81
1.	Cancer du cerveau.....	81

2.	Cancer du sein.....	81
D.	<i>Maladie de Parkinson</i> .....	81
III.	ÉTUDES SUR LE CANNABIS THERAPEUTIQUE DANS LA SEP.....	82
A.	<i>Spasticité</i> .....	82
1.	Etudes observationnelles.....	84
2.	Etudes crossover.....	84
3.	Etudes randomisées en simple ou double aveugle (RCT).....	85
B.	<i>Douleurs neuropathiques</i> .....	87
	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>90</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>91</b>

# Introduction

La sclérose en plaques (SEP) est une **maladie inflammatoire chronique invalidante du système nerveux central (SNC)**. C'est la première cause de handicap non traumatique de l'adulte jeune en France. Sa prévalence est d'environ une personne pour 1000, et atteint préférentiellement les femmes ; en effet on retrouve un sex ratio femmes-hommes de 2,6.

Cette maladie est due à une **atteinte inflammatoire auto-immune du SNC** : les anticorps du malade s'en prennent à la **gaine de myéline** recouvrant les neurones (plus spécifiquement les axones), entraînant alors leur **destruction**. Cette gaine alors détruite se dissémine dans le cerveau et la moelle épinière, formant des **plaques de sclérose**. C'est une pathologie pouvant évoluer par poussées (dans deux de ses formes) ou de manière continue. Chaque poussée correspond à plusieurs manifestations neurologiques pendant au moins 24 heures, et pendant 3 à 4 semaines. On peut diagnostiquer une sclérose en plaques si l'on retrouve au moins **deux lésions distinctes dans le SNC**. On parle alors de dissémination lésionnelle dans le temps et dans **l'espace**. Ces **lésions entraînent de manière irréversible une altération de la conduction des messages nerveux**.

On retrouve donc dans la SEP deux composantes :

- **L'inflammation**, qui correspond à la survenue de symptômes cliniques, de poussées, et à la survenue de lésions inflammatoires focales dans le SNC.
- **La neurodégénérescence**, qui se traduit cliniquement par la progression du handicap et radiologiquement par une atrophie cérébrale. Cette dégénérescence est précoce et chronique.

Il existe deux manières d'étudier l'avancement d'une SEP :

- **L'étude du liquide céphalo-rachidien (LCR)**
- **L'imagerie par résonance magnétique (IRM)**

Aussi il n'existe pas à ce jour de **marqueur biologique spécifique** d'une sclérose en plaques.

L'un des symptômes qui prédomine dans la sclérose en plaques est la spasticité, c'est-à-dire une extension excessive des muscles, entraînant alors une raideur musculaire, voire des douleurs intenses. Il se trouve que les cannabinoïdes pourraient limiter cette spasticité.

Cette thèse se présentera alors en trois parties. Dans la première partie, nous parlerons de l'histoire de la SEP, nous évoquerons l'épidémiologie de la maladie, ses étiologies, et sa physiopathologie, ainsi que ses expressions cliniques. Dans la seconde partie, nous aborderons le *Cannabis sativa*, plante étant composée d'un grand nombre de cannabinoïdes

aux multiples effets thérapeutiques. Nous verrons aussi sa législation dans le monde ainsi que ses différents usages. Enfin, dans une troisième partie, nous étudierons son intérêt médical dans la gestion des symptômes d'une sclérose en plaques.

# Partie 1 : Sclérose en plaques

## I. Un peu d'histoire<sup>1,2</sup>

Au XIVème siècle, deux femmes (islandaise et hollandaise) manifestent des symptômes évocateurs d'une sclérose en plaques comme on la connaît de nos jours, notamment ici une cécité temporaire, une dysarthrie ainsi que des difficultés à marcher. Selon le neurologue américain Charles M. Poser, cette maladie serait apparue vers le Xème siècle en Scandinavie, et suite aux conquêtes barbares ainsi qu'au « mixage » des populations, la maladie se serait diffusé de manière héréditaire via les gènes de prédisposition.

C'est surtout au XIXème siècle que certains médecins ont décrit des cas évocateurs de SEP en France et en Allemagne. Mais c'est Jean-Martin Charcot, neurologue français, ainsi que son collègue Alfred Vulpian qui ont décrit de manière précise cette maladie, tant sur le plan clinique qu'anatomique à partir de 1866. Ce sont également eux qui ont proposé la dénomination de sclérose en plaques. De nos jours, les descriptions qu'aurait formulées le Dr Charcot seraient toujours d'actualité.

Nous ne savons toujours pas s'il existe réellement un lien entre l'apparition d'une sclérose en plaques et une infection, ou même s'il existe une origine vasculaire ou infectieuse (théories du XXème siècle). Désormais, les progrès scientifiques dans le domaine médical portent à croire que la théorie de l'**auto-immunité** est la plus valable.

## II. Epidémiologie<sup>3</sup>

### A. Dans le monde<sup>4</sup>

Il existe indéniablement un gradient Nord-Sud pour cette maladie : on constate d'une part une prévalence de la maladie beaucoup plus élevée au Canada, en Alaska, dans les pays scandinaves (Norvège, Suède, Finlande), au Royaume-Uni, en Islande, au Danemark et en Allemagne (Figure 1).

De plus, les caucasiens sont beaucoup plus porteurs de la maladie que les asiatiques et les africains. Cela s'explique par le mixage des populations expliqué un peu plus haut, lors des invasions barbares. A noter que la sclérose en plaques ne touche quasiment pas le continent africain.

Ces données suggèrent l'existence d'un lien entre l'environnement dans lequel vit une personne ainsi que son matériel génétique et le développement d'une SEP. On notera ainsi une plus grande prévalence de la sclérose en plaques dans les pays à climat tempéré, ainsi que les pays à développement socio-économique élevé.

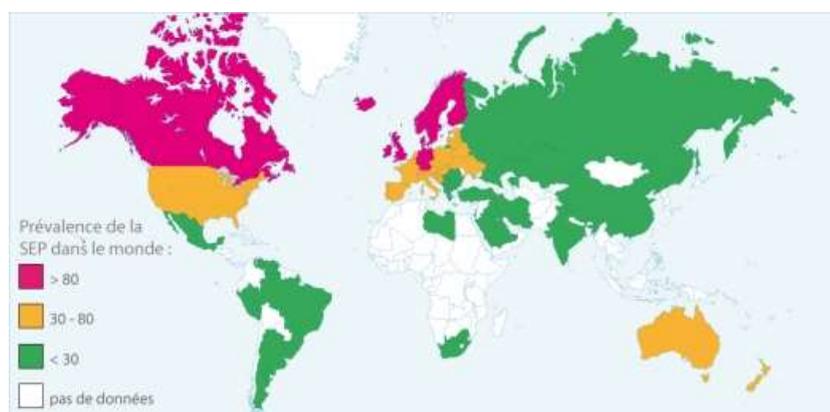


Figure 1 : Prévalence de la sclérose en plaques dans le monde par tranche de 100 000 habitants

## B. En France<sup>5</sup>

Une première étude de 2012 a permis de calculer une prévalence de 151,2 pour 100 000 habitants, soit 0,15% de la population française, en se basant sur 4 facteurs :

- Les remboursements des patients concernant la maladie
- Le nombre d'Affections Longue Durée (ALD) recensées pour cette maladie, la sclérose en plaques faisant partie des 30 ALD connues
- Le nombre d'hospitalisations pour des cas de sclérose en plaque
- Le nombre de pensions d'invalidité pour les patients atteints de sclérose en plaques

Tous ces chiffres proviennent de la base de données de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS).

Pour aller plus en détail, on retrouve une prévalence de 210 pour 100 000 habitants pour les femmes ainsi que 87 pour 100 000 habitants pour les hommes. On retrouve bien ce sex ratio très élevé pour les femmes, de l'ordre de 2,6.<sup>3</sup>

On constate que la prévalence explose dans les régions du Nord et de l'Est (entre 190 et 200 cas pour 100 000 habitants) notamment les Hauts-de-France, la Picardie, l'Alsace, la Champagne-Ardenne, ainsi que la Lorraine, régions dont le climat est un peu plus froid que les autres. Nous reviendrons sur le facteur température un peu plus loin. (Figure 2)

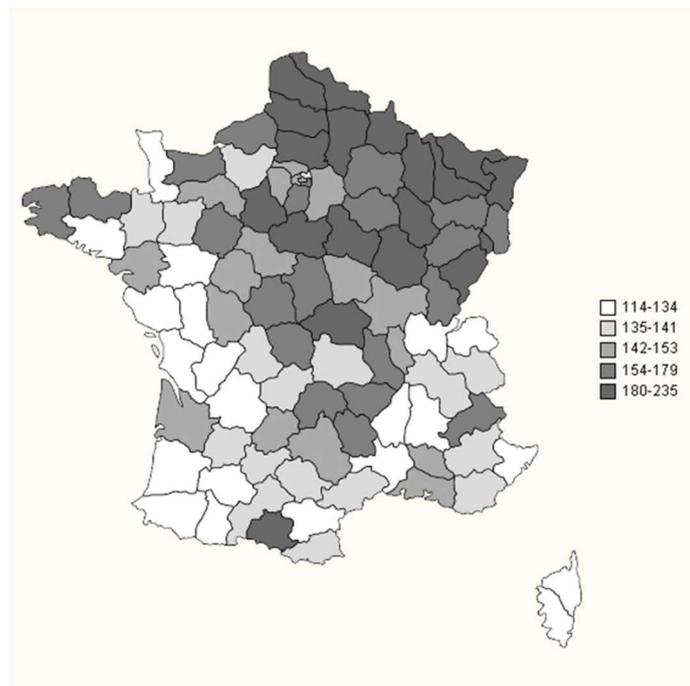


Figure 2 : La prévalence de la sclérose en plaques pour 100 000 habitants selon les différents départements, en 2013

Concernant la mortalité, on retrouve 13,7 cas de décès pour 1000 patients<sup>5</sup>, ainsi qu'un ratio de mortalité standardisé à 2,57 (rapport entre le nombre de décès dus à la maladie et le nombre de décès de la population générale à une période donnée). On peut également constater que la mortalité chez les adultes jeunes n'est pas très élevée, et commence à devenir plus importante après l'âge de 70 ans. (Figure 3)

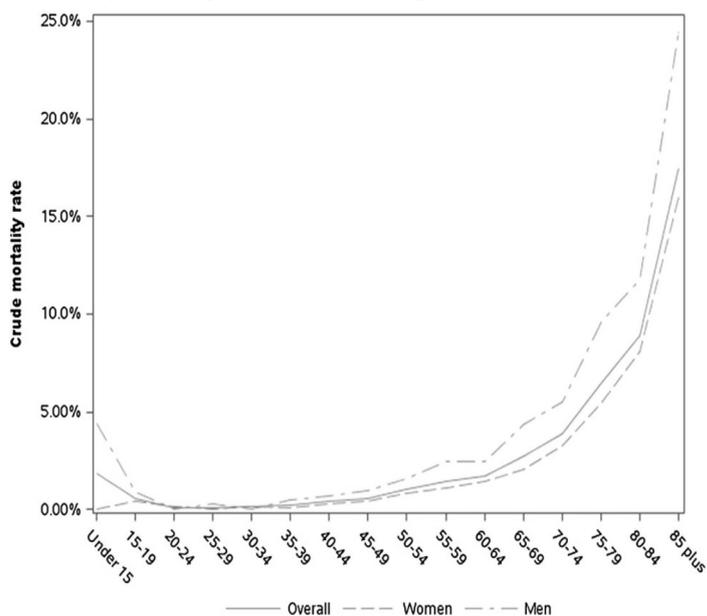


Figure 3 : Graphique représentant la mortalité due à la sclérose en plaque, chez les hommes et les femmes selon la tranche d'âge en 2013

### **III. Etiologie**

#### **A. Facteurs géographiques**

##### **1. Gradient Nord-Sud**

Il existe indéniablement un gradient Nord-Sud (plus forte prévalence et incidence dans le nord de l'hémisphère nord, mais aussi dans le sud dans l'hémisphère sud). Les habitants des pays équatoriaux semblent moins enclins à développer la maladie. Il existerait également un facteur ethnique : la population noire et asiatique seraient moins touchées que la population caucasienne, ce qui laisserait penser qu'il existe une susceptibilité génétique. Plus les pays sont proches des pôles de la Terre, plus l'ensoleillement se fait rare, plus la synthèse de vitamine D est faible, ce qui expliquerait l'existence de ce gradient Nord-Sud<sup>6</sup>.

##### **2. Influence des migrations**

Selon certaines études, la prévalence de la maladie serait en partie liée à l'origine ethnique du malade comme dit précédemment ; néanmoins, il semblerait que si la personne asiatique ou africaine migre en Europe ou au Canada (pays aux plus fortes prévalences de SEP) avant l'âge de 15 ans (avant la puberté), celle-ci adopterait par conséquent la prévalence du pays d'arrivée. Par contre, si elle migre après l'âge de 15 ans, elle garderait donc sa « résistance génétique » vis-à-vis de la SEP.

#### **B. Facteurs environnementaux**

##### **1. Infections**

Il pourrait y avoir une relation de cause à effet entre une infection antérieure (*Chlamydia pneumoniae*<sup>7</sup>, Herpes virus 1, 6 et 7, virus Epstein-Barr, virus de la varicelle<sup>8</sup>) et l'apparition de la maladie. Cela dérèglerait le système immunitaire qui attaquerait les antigènes présents à la surface de la myéline au lieu des antigènes du pathogène en question, ce qui pourrait entretenir la réaction auto-immune responsable de la maladie.

##### **2. Vitamine D et ultraviolets**

La présence de cholécalciférol à un taux sanguin correct, c'est-à-dire la vitamine D synthétisé chez l'Homme par la peau grâce aux ultra-violets (UV), réduirait sensiblement la possibilité de déclencher un syndrome clinique isolé (SCI) et par la suite une sclérose en plaques. Il est même recommandé aux personnes ayant des antécédents de SEP dans la famille de suivre une cure de vitamine D par voie orale, notamment en hiver et au début du printemps, saisons où l'ensoleillement est le plus faible. Un groupe de chercheurs de l'Université de Californie a également pu mettre en évidence une diminution des lésions cérébrales chez les patients atteints de SEP lorsque le taux sanguin de cholécalciférol était élevé<sup>9</sup>.

### 3. Alimentation

Des études ont été entreprises pour déterminer s'il existait une relation de cause à effet entre la prise alimentaire de graisses saturées lors d'un régime déséquilibré et l'apparition d'une SEP. Aucun résultat pour le moment ne va dans ce sens. Il se pourrait par contre que les apports en fer, en calcium et en magnésium puissent limiter la progression de la maladie mais des études sont encore nécessaires.

### 4. Tabac

D'après une méta-analyse de 36 études, il existe un risque relatif de 1,54 de développer une sclérose en plaques pour les fumeurs par rapport aux non-fumeurs<sup>10</sup> ; 34 des 36 études ont trouvé une corrélation entre le développement d'une SEP et la consommation de tabac, avec des résultats significatifs. De plus, pour les personnes atteintes de sclérose en plaques récurrente-rémittente, il y a 80% de chance de développer plus rapidement une SEP secondairement progressive pour les fumeurs comparé aux non-fumeurs.

## C. Facteurs génétiques

### 1. Sexe

La SEP est une maladie auto-immune à prédominance féminine : en effet elle toucherait deux fois plus les femmes que les hommes.

### 2. Gènes incriminés

Les gènes incriminés sont les gènes de type HLA DQ et HLA DR-B1<sup>11</sup>. Il y aurait une liaison entre le développement de la maladie et la présence du gène HLA-DRB1. Par exemple, chez les caucasiens, ce serait le gène HLA-DRB501 qui serait impliqué, alors que chez la population asiatique ce serait le gène HLA-DRB502.

### 3. Hérité

C'est une multitude de gènes soumis à un **environnement** particulier qui peut déclarer une SEP. Ainsi, à la descendance, même si plusieurs de ces variants de gènes sont transmis à l'enfant, cette maladie ne va pas obligatoirement se déclencher. Bien qu'il existe un terrain de susceptibilité génétique, la SEP n'est donc pas une maladie héréditaire de par son caractère **multifactoriel**. Ce sont surtout les **facteurs environnementaux** sus-cités qui vont être à l'origine de la pathologie. Ainsi, un enfant né d'un parent atteint de la maladie n'aurait que 2 % de chances de déclarer cette dernière.

## D. Vaccins

Il n'y a pas d'augmentation de l'incidence de cas de sclérose en plaques après l'administration des vaccins suivants<sup>12</sup> : Papillomavirus, grippe saisonnière, varicelle, tétanos, rougeole, oreillons, rubéole, diphtérie, poliomyélite. Concernant le vaccin de l'hépatite B, sur 15 études, seulement 2 ont trouvé des résultats significatifs sur le risque de survenue de sclérose en plaques après administration de ce vaccin<sup>12</sup>. Ces études laissent entendre un bénéfice bien supérieur aux risques, en faveur de la vaccination.

## IV. **Physiopathologie**<sup>13</sup>

### A. Rappels anatomiques

Les **neurones** sont des cellules nerveuses présentes dans le système nerveux et constituent **l'unité fonctionnelle de base**. Il s'agit de cellules excitables, et donc assurent la **transmission d'un signal** bioélectrique nommé **influx nerveux**. Pour cela, elles répondent à deux propriétés physiologiques :

- **L'excitabilité**, c'est-à-dire la capacité à répondre aux stimulations et de les convertir en impulsions nerveuses
- La **conductivité**, c'est-à-dire la capacité de transmettre ces impulsions, notamment grâce à la gaine de myéline.

Cet influx nerveux est transmis de neurones en neurones par l'intermédiaire de **synapses**, zone de contact fonctionnelle entre deux neurones, ou entre un neurone et une autre cellule (musculaire, sensorielle...).

On retrouve sur ce neurone (Figure 4) :

- Un **axone**, qui correspond au prolongement du neurone qui conduit le signal électrique du corps cellulaire vers les zones synaptiques. C'est donc l'organe du neurone qui transmet l'information.
- Les **dendrites**, qui sont des prolongements du corps cellulaire. Elles reçoivent les informations des neurones avoisinants via les synapses et sont donc les réceptrices de l'information.
- La **gaine de myéline** présente autour de l'axone. Elle est formée à partir des **cellules de Schwann**, présentes le long de l'axone, dans le **Système Nerveux Périphérique** (SNP). En revanche, la myéline est produite par les **oligodendrocytes** dans le **Système Nerveux Central** (SNC). Cette gaine a un rôle d'isolant afin que l'influx nerveux se propage de manière beaucoup plus rapide, grâce aux nœuds de Ranvier, présents entre chaque cellule de Schwann, qui eux sont conducteurs. On caractérise cette

conduction de « **saltatoire** » du fait que l'influx nerveux se propage en faisant des « bonds » sur chaque nœud de Ranvier. Cette gaine permet donc à la fois d'isoler le nerf et de le protéger, mais aussi d'accélérer drastiquement la vitesse de l'influx nerveux grâce à cette conduction saltatoire.

C'est la différence de potentiel qui permettra le passage de l'influx nerveux. Pour ne pas que l'information véhicule dans l'autre sens, les cellules ayant été dépolarisées ont une **période réfractaire absolue** c'est-à-dire qu'elles ne sont plus dépolarisables pendant un moment, permettant alors à l'influx nerveux de ne circuler que dans un seul sens.

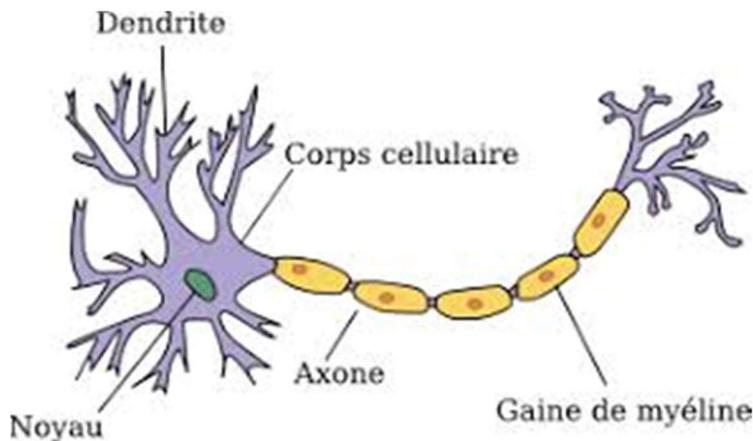
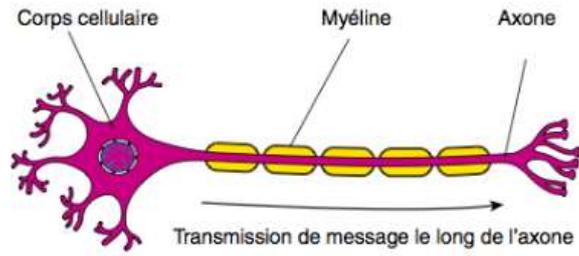


Figure 4 : Schéma d'un neurone présentant ses différentes parties

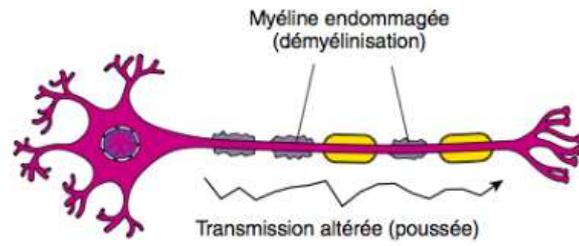
## B. Processus de démyélinisation

La SEP est une **maladie dite auto-immune** : de ce fait, les cellules immunitaires, normalement dirigées vers les agents pathogènes, attaquent les **cellules du « soi »**. Dans ce cas, ce sont les antigènes présents à la surface de la gaine de myéline qui sont détectés comme étant du « non-soi », à tort. Il s'en suit alors une **inflammation** causée par les lymphocytes T CD4-helper, sécrétant alors de nombreuses **cytokines pro-inflammatoires**. Cette inflammation serait à l'origine d'une **perturbation de la barrière hémato-encéphalique**, qui devient alors plus **perméable** aux cellules immunitaires présentes dans la circulation générale. Cela induit alors un **recrutement de ces cellules**, notamment les cellules de l'immunité humorale (lymphocytes B, plasmocytes) et les macrophages, qui sont **responsables de la démyélinisation de la gaine**<sup>14</sup>. (Figure 5)

### Neurone normal



### Démýélinisation dans la SEP



### Atteinte de la l'axone dans la SEP

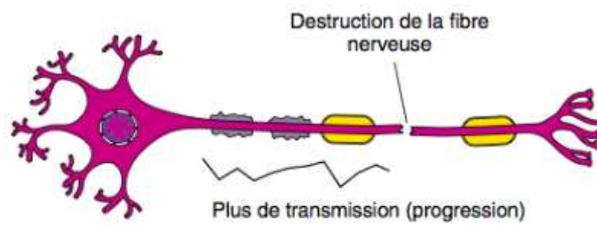


Figure 5 : Schéma d'un neurone présentant ses différentes parties

## C. Formes cliniques

Il existe plusieurs formes de sclérose en plaques que nous allons aborder. (Figure 6)

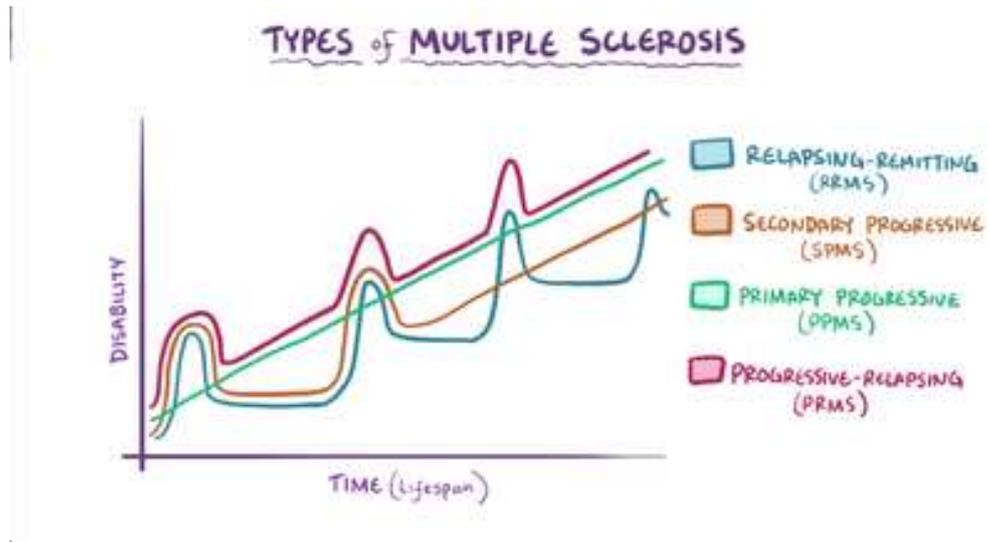


Figure 6 : Dessin présentant les différentes formes de sclérose en plaques ainsi que leur capacité de handicap au cours du temps

### 1. **Forme récurrente-rémittente (SEP-RR)**

C'est la forme de la pathologie la plus fréquemment rencontrée. Il s'agit d'une **succession de phases de poussées** puis de phases de rémission avec un retour à l'état normal. Les gaines de myéline altérées par les poussées sont reconstruites grâce aux oligodendrocytes avoisinants. On le retrouve chez 85%-90% des patients atteints de sclérose en plaques. L'âge de début moyen est de 29 ans.

### 2. **Forme secondairement progressive (SEP-SP)**

Il s'agit d'une aggravation de la forme rémittente. L'évolution de la maladie concerne une très grande majorité des patients : 50% des patients dans les 10 ans, 70% dans les 20 ans et 95% durant leur vie. Cette fois, les poussées peuvent aboutir à un handicap permanent avec séquelles car la remyélinisation ne devient que partielle, avec atteinte possible de l'axone. En moyenne, elle survient après 7 ans d'évolution rémittente et vers l'âge de 39 ans.

### 3. **Forme progressive primaire (SEP-PP)**

Ici, environ 10 à 15% des patients atteints de la maladie démarrent par une SEP à évolution progressive d'emblée. Elle se caractérise par un handicap progressif, sans poussées. Dans une étude faite en Ontario, sur 1044 patients, 20% souffraient de SEP-PP dont 15% étaient des formes progressives pures et 5% des formes avec poussées surajoutées. L'âge moyen de survenue de ce type de SEP est de 39 ans.

#### 4. Forme récurrente progressive (SEP-RP)

Il s'agit de la forme la plus rare, elle concerne 5% des personnes atteintes de SEP. C'est également une forme progressive, mais avec des phases de poussées.

### V. Symptômes

La sclérose en plaques est une atteinte des nerfs, par conséquent il existe une multitude de symptômes possibles. Nous allons voir les symptômes les plus fréquemment rencontrés dans la SEP, en sachant que chaque patient n'est jamais atteint par tous ces symptômes à la fois. (Figure 7)

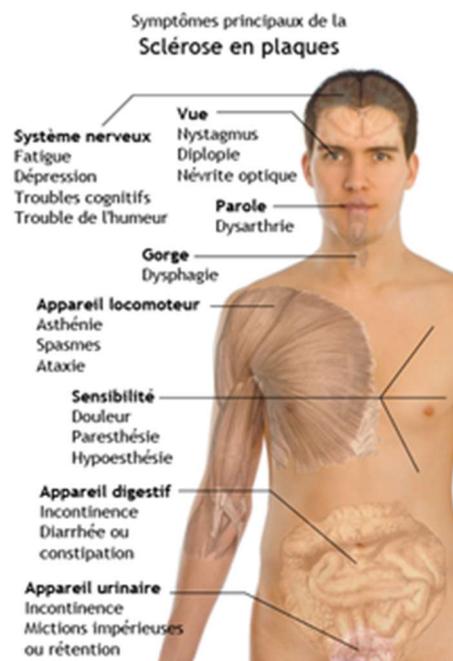


Figure 7 : Principaux symptômes de sclérose en plaques les plus fréquemment rencontrés

#### A. Symptômes inauguraux

Le prodrome de la SEP peut remonter jusqu'à une dizaine d'années d'après une étude de Disanto *et al.*<sup>15</sup> de 2018. En effet, certains résultats très significatifs montrent que, dix ans avant le diagnostic de la maladie, certains symptômes comme des troubles intestinaux (constipations, diarrhées, flatulences), une dysfonction urinaire (incontinence, rétention) ou encore des maux de tête peuvent survenir. Enfin, entre deux ans avant le diagnostic de la maladie et le jour J, les symptômes sont plus nombreux et plus diversifiés : on retrouve en

plus des troubles gastriques (nausées, vomissements), une incontinence fécale, des lombalgies, cervicalgies et des douleurs dans les membres.

## B. Atteinte optique

Si la démyélinisation se manifeste dans le lobe occipital, des troubles de la vision peuvent survenir. Il s'agit principalement de la **névrite optique rétrobulbaire**<sup>16</sup>, qui est une inflammation du nerf optique, très fréquente au début de la maladie. Elle va occasionner divers symptômes : baisse de l'acuité visuelle, vision floue, douleur du globe oculaire lors de son utilisation, notamment lorsque l'on regarde vers le haut, ou encore une diminution de la vision des couleurs.

D'autres symptômes peuvent se manifester au cours de la maladie comme la diplopie lors de la vision binoculaire (symptôme qui disparaît lors de la vision monoculaire).

## C. Troubles sensitifs

Ces symptômes sont également très fréquents dès le début de la maladie, ils se manifestent notamment par des **paresthésies** comme des pertes de sensibilité, de sensations d'eau qui coule le long de la peau, des fourmillements, picotements, ou des douleurs (sensation de brûlures, de froid, d'étau). Le « signe de Lhermitte » est également caractéristique : il se manifeste par une impression de décharge électrique le long de la colonne vertébrale ou des membres. Ces troubles touchent les membres, le ventre, le thorax ou une partie du visage.

## D. Troubles moteurs

Il s'agit surtout de **faiblesses musculaires**, devenant de plus en plus présents suivant l'évolution de la maladie. Cela s'exprime notamment par un pied qui « accroche » sur de longues distances de marche, une raideur musculaire à l'origine de la spasticité, des troubles de l'équilibre, une perte de la coordination à la marche.

## E. Troubles sphinctériens

Cela se manifeste notamment par des **mictions impérieuses** accompagnées de fuites urinaires, ou encore de **rétention urinaire**, mais aussi des troubles de l'émission de selles (constipation, fausses envies).

## F. Troubles sexuels

Chez la **femme**, il s'agira notamment de **baisse de la libido**, d'une **sécheresse vaginale** ou encore d'une perte de sensibilité. Chez l'**homme**, cela se manifestera par une **baisse de la libido** ou de **dysfonction érectile**. Les troubles sexuels sont fréquemment rapportés comme étant les symptômes inauguraux de la maladie.

## G. Troubles psychologiques

L'absence de thérapie curative pour cette maladie, le constat des symptômes croissants ou encore le pronostic incertain de la pathologie peuvent être à l'origine d'une dépression.

## VI. Diagnostic

Pour poser un diagnostic de sclérose en plaques, il y a 3 règles à respecter :

- Il faut une analyse clinique compatible avec ce diagnostic. Il s'agit dans un premier temps de ce que l'on appelle le **Syndrome Clinique Isolé** (SCI). Le patient va présenter un ou plusieurs symptômes révélateurs d'une poussée (névrite optique, engourdissements, myélite).
- Il faut une **dissémination dans le temps** (plusieurs poussées de sclérose en plaques) et une **dissémination dans l'espace** (plusieurs zones du SNC doivent être touchées, au moins deux sur quatre).
- Enfin il faut exclure tout autre diagnostic.

### A. Syndrome Clique Isolé

Il s'agit du premier épisode de démyélinisation qui touche le SNC, qui se manifeste par une poussée devant durer au minimum 24 heures et sans être accompagnée de fièvre, et par des symptômes évocateurs d'une SEP comme cités ci-dessous. A lui seul, le SCI ne permet pas de poser le diagnostic. Il faut que ce SCI soit accompagné d'une dissémination spatiale et temporelle observées à l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM). Lors de la première poussée de sclérose en plaques, on retrouve très majoritairement un engourdissement des membres, mais d'autres symptômes évocateurs sont parfois retrouvés (Tableau 1).

Tableau 1 : Présentation de la fréquence des symptômes retrouvés lors de la première

Fréquence des symptômes à la première manifestation de la SP	
Engourdissement des membres	30-50 %
Fatigue	20 %
Troubles de l'équilibre ou de la démarche	18 %
Vision dédoublée (diplopie)	17 %
Diminution de la vision d'un œil	16 %
Vertiges	14 %
Paralysie des membres inférieurs	10 %
Troubles urinaires	10 %

## B. Critères de McDonald

Ces critères de diagnostic ont été revus et corrigés en 2005, puis en 2010. Selon le nombre de poussées et le nombre de zones cérébrales touchées (entraînant des symptômes différents), le diagnostic ne pourra être posé qu'en présence d'autres éléments (Tableau 2).

Tableau 2 : Présentation des éléments requis pour poser le diagnostic de sclérose en plaques selon le tableau clinique

Tableau clinique	Éléments requis pour le diagnostic
2 poussées ou plus + signes cliniques en faveur de 2 lésions ou plus	Aucun autre élément
2 poussées ou plus + signes cliniques en faveur d'une lésion	Dissémination spatiale démontrée par l'IRM(1), ou par 2 lésions IRM(1) ou plus évocatrices de SEP avec LCR positif, ou Attente d'une 2e poussée dans une localisation différente de la 1re
1 poussée + signes cliniques en faveur de 2 lésions ou plus	Dissémination temporelle démontrée par l'IRM(1) ou par une 2e poussée
1 poussée + signes cliniques en faveur d'une lésion	Dissémination spatiale démontrée par l'IRM(1), ou par 2 lésions IRM(1) ou plus évocatrices de SEP avec LCR positif, et Dissémination temporelle démontrée par IRM(1) ou une 2e poussée
Progression neurologique insidieuse évocatrice de SEP	Progression continue pendant 1 an + 2 des éléments suivants : a) IRM cérébrale positive (9 lésions T2 ou 4 lésions T2 ou plus avec potentiels évoqués visuels positifs) b) IRM médullaire positive (2 lésions focales T2) c) LCR positif

(1) Selon les critères de Barkhof et coll., Tintoret et coll.

## VII. Traitements

### A. Traitement des poussées

Lors des poussées de sclérose en plaques, c'est-à-dire des manifestations paroxystiques de la maladie, les recommandations actuelles sont l'utilisation de **corticothérapie intraveineuse** (IV) de **méthylprednisolone** à raison de 1 gramme 3 fois par jour pendant 3 à 5 jours. Le relais *per os* n'est à ce jour pas recommandé. Cette corticothérapie est indiquée lors de survenue de poussées mais n'a pas montré d'efficacité dans la prévention de ces dernières. Une surveillance biologique et clinique est nécessaire pendant cette période étant donné le risque important d'effets indésirables que peut entraîner la corticothérapie (rétention d'eau, hyperglycémie ou révélation d'un diabète latent, atrophie musculaire, excitation et insomnie).

## B. Traitement de fond

### 1. Traitements disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM)

Le traitement de fond de 1<sup>ère</sup> intention pour la sclérose en plaques sont des **injections sous-cutanées** à base **d'interférons (IFN) bêta-1a et bêta-1b** ou **d'acétate de glatiramère** (COPAXONE®) en traitement ambulatoire. Il s'agit de traitements immunomodulateurs permettant ainsi de réduire l'inflammation au niveau du SNC, et de limiter la dégradation de la gaine de myéline. Ces traitements permettent alors de réduire la fréquence des poussées de sclérose en plaques et s'adressent donc aux patients atteints de SEP-RR ou de SEP-SP. Il est indiqué chez des patients ayant au moins contracté 2 poussées en 2 ou 3 ans.

Bien qu'efficaces, ces traitements présentent néanmoins une iatrogénie importante : un syndrome pseudo-grippal notamment lors des 6 premiers mois de traitement, une réaction au point d'injection se manifestant souvent par un érythème, une augmentation faible à importante des transaminases, une diminution importante des cellules immunitaires (polynucléaires neutrophiles, lymphocytes, plaquettes) ainsi qu'une anémie, pouvant être la cause de survenue d'infections.

#### a. Tériflunomide (AUBAGIO®)

Le tériflunomide est un immunomodulateur qui va inhiber de manière sélective et réversible la dihydroorotate déhydrogénase (DHO-OH), enzyme responsable de la synthèse de novo de pyrimidine. Cette inhibition va empêcher les cellules ayant besoin de pyrimidine de se multiplier, ici les cellules de l'immunité.

Cette molécule est indiquée dans les SEP à poussées, notamment la SEP-RR. C'est un traitement *per os* à dosage unique, 14 mg une fois par jour.

De par ses propriétés immunomodulatrices, cette molécule présentera de nombreux effets indésirables : infections multiples, notamment des voies respiratoires (pour lesquelles on recommandera vivement une vaccination contre le pneumocoque en amont du début du traitement), une neutropénie, anémie, augmentation des transaminases, douleurs musculosquelettiques, une augmentation de la tension artérielle, mais aussi une alopecie très fréquente.

Ce traitement est contre indiqué chez les personnes hypersensibles à la molécule active, aux patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique sévère, et aux femmes enceintes, allaitantes, ainsi qu'aux femmes en âge de procréer sans contraception fiable, étant donné la faible quantité de données chez ces populations.

Avant de commencer le traitement par tériflunomide, il est nécessaire de contrôler la pression artérielle, les transaminases et la numération formule sanguine (NFS), étant donné les effets indésirables sus-cités. Pendant le traitement, on fera une NFS en cas de survenue d'infection, on contrôlera les transaminases toutes les deux semaines pendant les 6 premiers mois de traitement, puis toutes les 8 semaines. La pression artérielle sera mesurée à chaque consultation.

Étant donné son élimination très majoritaire par le foie, il faudra limiter les autres médicaments très inducteurs de cytochrome P450 (CYP450), notamment les CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A comme les anti-infectieux (rifampicine, ritonavir), certains anti-épileptiques (notamment carbamazépine et phénytoïne), le millepertuis, l'alcool en prise chronique et le tabac.

La prescription de ce traitement est réservée aux médecins spécialistes en neurologie et nécessite une ordonnance de médicament d'exception à 4 volets.

#### b. Diméthyl fumarate (TECFIDERA®)

Le mécanisme d'action du diméthyl fumarate n'est pas entièrement élucidé mais il semblerait qu'il active la voie transcriptionnelle du facteur nucléaire NRF2, qui code pour des protéines antioxydantes. Il possède également des propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices, réduisant alors l'activation des cellules immunitaires et donc la libération potentielle de cytokines pro-inflammatoires.

Le diméthyl fumarate est indiqué dans les SEP-RR. Il s'agit d'un traitement *per os* à posologie progressive : la dose initiale est de 120 mg deux fois par jour pendant une semaine. Si la molécule est bien tolérée par le patient, le dosage passe alors à 240 mg deux fois par jour au bout d'une semaine. Ce médicament est à prendre au cours du repas pour limiter les effets indésirables gastro-intestinaux.

Concernant les effets indésirables, on retrouvera surtout des **bouffées congestives** pouvant être très contraignantes, elles se manifestent surtout par des flushs cutanés et bouffées de chaleur. Aussi, des troubles gastro-intestinaux sont fréquents (diarrhées, nausées, vomissements, gastro-entérites). Sur le plan sanguin, une lymphopénie ainsi qu'une leucopénie peuvent survenir. Enfin, il est possible de constater une protéinurie ainsi qu'une cétonurie.

Avant l'instauration d'un traitement par diméthyl fumarate, il est important de contrôler la fonction rénale, notamment avec la clairance de la créatinine et de l'urémie. Il faudra également procéder à une NFS étant donné le risque de lymphopénie et leucopénie.

Il faudra se méfier des médicaments néphrotoxiques (anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), lithium, diurétiques ou aminosides) qui peuvent majorer une protéinurie. Il faudra également faire attention aux médicaments inducteurs enzymatiques.

La prescription du diméthyl fumarate est réservée aux médecins spécialistes en neurologie, et est soumise à une ordonnance d'exception à 4 volets.

### c. Natalizumab (TYSABRI®)

Le natalizumab est un inhibiteur sélectif des molécules d'adhésion, et se fixe en particulier sur les leucocytes, cellules possédant à leur surface des sous-unités  $\alpha 4$  d'intégrines humaines. Cette inhibition empêche la transmigration des leucocytes mononucléés à travers l'endothélium vers des tissus parenchymateux inflammatoires. Il existerait un autre mécanisme d'action qui consisterait à supprimer les réactions inflammatoires en cours dans des tissus pathologiques en inhibant l'interaction entre ces leucocytes présentant des sous-unités  $\alpha 4$  et leurs ligands dans la matrice extracellulaire et sur les cellules parenchymateuses. Le natalizumab aurait donc une double utilité : supprimer une activité inflammatoire en cours au site de la maladie mais aussi empêcher le recrutement ultérieur de cellules immunitaires dans ces mêmes tissus.

Ce traitement est indiqué en traitement de fond chez les patients atteints de SEP à poussées très agressives (RR/SP) : chez les patients dont le traitement de fond *per os* ne présente pas les résultats escomptés et chez les patients ayant eu 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) réhaussée(s) après injection de gadolinium à l'IRM cérébrale.

Il s'administre en perfusion intraveineuse de 300 mg une fois toutes les 4 semaines.

On retrouvera comme effets secondaires des vomissements, nausées, arthralgies, fièvre, asthénie et infections urinaires et ORL de manière fréquente. Il existe aussi un risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), un peu moins fréquente mais gravissime. Il sera important de reconsidérer le traitement par natalizumab si l'on ne retrouve pas une activité suffisante au bout de 6 mois.

Ce traitement sera contre indiqué chez les personnes présentant une hypersensibilité au natalizumab ou aux excipients de TYSABRI®, les personnes immunodéprimées (cortisone au long cours, immunosuppresseurs, infection par le VIH...) et les personnes présentant une leucoencéphalite multifocale progressive. Le natalizumab n'est pas utilisable en association d'un autre traitement de fond de la SEP.

Ce traitement est réservé à l'usage hospitalier et doit impérativement être prescrit par un médecin spécialiste en neurologie.

#### d. Fingolimod (GILENYA®)

Le fingolimod est un antagoniste des récepteurs à la sphingosine 1-phosphate (S1P), récepteurs présents sur les lymphocytes. Cette molécule traverse facilement la barrière hémato-encéphalique (BHE). Cet antagonisme a pour conséquence de séquestrer les lymphocytes dans les ganglions lymphatiques, diminuant ainsi l'inflammation qu'ils peuvent entraîner au sein du SNC, à l'origine des symptômes de la SEP.

Il est indiqué en monothérapie pour les formes de SEP à poussées très actives (SEP RR/SP) pour les patients n'ayant pas eu d'effet thérapeutique efficace suite à la prise d'un traitement complet bien conduit, ou les patients ayant développés 2 poussées invalidantes ou plus au cours de l'année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) réhaussée(s) après injection de gadolinium à l'IRM cérébrale.

Il s'agit d'un traitement *per os* d'une gélule de 0,5 mg une fois par jour. Il peut se prendre au cours ou en dehors des repas.

Concernant les effets indésirables, ils sont très nombreux. On en retrouve liés à l'effet immunomodulateur (grippe, sinusite, lymphopénie, leucopénie, toux), mais aussi des céphalées, diarrhées, dorsalgies et élévation des transaminases de manière très fréquente. Enfin, il peut survenir une bradycardie et un bloc auriculo-ventriculaire post-dose en début de traitement, dont l'intensité diminue au cours des semaines suivantes.

Le fingolimod sera contre-indiqué chez les personnes hypersensibles au principe actif ou à l'un des excipients, les patients présentant une immunodéficience connue (cortisone au long cours, infection par le VIH...), les patients à risque d'infections opportunistes, les patients ayant une infection chronique sévère (hépatite, tuberculose), les insuffisants hépatiques sévères, et les patients ayant des troubles cardiaques (antécédent d'IDM, d'AVC, d'AIT, patients ayant une arythmie sévère, patients ayant un intervalle QTc initial  $\geq 500$  ms).

Ce traitement nécessite une prescription initiale hospitalière annuelle, et la 1<sup>ère</sup> administration doit se faire en milieu hospitalier afin de surveiller les effets cardiaques potentiels sus-cités. Le renouvellement du traitement devra être fait par un médecin spécialiste en neurologie, et devra être rédigé sur une ordonnance de médicament d'exception à 4 volets.

#### e. Mitoxantrone (ELSEP®)

Le mitoxantrone est un agent réactif de l'acide désoxyribonucléique (ADN) qui va s'intercaler dans ses brins via des liaisons hydrogène, ce qui va engendrer des liaisons transversales et des

cassures de brins. C'est également un puissant inhibiteur de la topoisomérase II, enzyme responsable de la réparation de l'ADN endommagé. Il s'agit donc d'un produit cytotoxique utilisé dans des chimiothérapies mais possédant tout de même une AMM dans la sclérose en plaques hautement active. Son mode d'action dans la SEP semble lié à la myélosuppression qu'il engendre, diminuant alors la quantité de lymphocytes circulants et l'inflammation qu'ils peuvent entraîner au niveau du SCN dans cette pathologie.

Il est indiqué dans les SEP à poussées hautement actives (RR/SP) lorsqu'aucune alternative thérapeutique n'existe.

Ce traitement doit être administré par un médecin expérimenté dans l'utilisation des agents cytotoxiques, et notamment dans le traitement d'une sclérose en plaques. Il s'administre par voie IV après dilution dans une solution saline isotonique ou une solution de glucose à 5 %, en perfusion courte de 15 à 30 minutes.

Etant donné qu'il s'agit d'une chimiothérapie, les effets indésirables sont très nombreux : infections des voies respiratoires et des voies urinaires, diminution des lignées leucocytaires et granulocytaires, anémie, nausées, vomissements, alopecie, asthénie, fièvre, constipation, diarrhée.

Cette molécule sera contre-indiquée chez les personnes présentant une hypersensibilité à la substance active ou aux excipients, ainsi que chez les femmes enceintes.

Le mitoxantrone est réservé à l'usage hospitalier par des spécialistes en neurologie. Il faudra également recueillir un accord de soins du patient, étant donné les risques potentiels qu'il entraîne.

#### f. Ocrelizumab (OCREVUS®)

L'ocrelizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui va cibler l'antigène CD20, présent sur la surface cellulaire des lymphocytes pré-B, lymphocytes B matures et lymphocytes B mémoires.

En se fixant sur cet antigène, ces lymphocytes B vont se retrouver diminués par phagocytose cellulaire dépendante des anticorps (ADCP), cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et cytotoxicité dépendante du complément (CDC), entraînant alors une immunomodulation et une diminution des symptômes au sein du SNC.

Cette biothérapie est indiquée dans les formes actives de SEP-R, ou pour les formes de SEP-PP précoce en terme de durée de la maladie et de niveau de handicap.

L'ocrelizumab est administré en IV : d'abord une dose initiale de 600 mg en deux perfusions IV séparées de 300 mg la première fois, puis 300 mg 2 semaines plus tard. Une fois cette dose initiale administrée, chaque dose suivante correspondra à 600 mg en IV tous les 6 mois, en espaçant un intervalle minimum de 5 mois entre chaque dose. Il sera impératif d'utiliser une prémédication avant chaque perfusion étant donné le risque important de réactions associées à la perfusion (RAP) ; il s'agira de 100 mg de méthylprednisolone par voie IV ainsi qu'un antihistaminique, 30 à 60 minutes avant la perfusion d'OCREVUS®.

Les RAP peuvent être légères (céphalées) mais aussi sévères (dyspnée, bouffées vasomotrices, fièvre, douleurs pharyngées) ; il est donc important de surveiller l'état du patient durant la perfusion d'OCREVUS®.

Il existe des effets indésirables très fréquents, notamment des infections des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, grippe ainsi qu'une diminution du taux sanguin d'immunoglobulines M, conséquences directes de l'immunomodulation induite par cet anticorps monoclonal. On en retrouve des moins fréquents comme de la toux, une neutropénie ou encore une diminution des immunoglobulines G.

L'ocrelizumab sera contre-indiqué pour les personnes ayant une infection active en cours, les personnes sévèrement immunodéprimées (infection par le VIH, cortisone au long cours...) ainsi que les affections malignes évolutives connues.

Il s'agit donc d'un médicament soumis à prescription hospitalière et dont la prescription est réservée aux médecins spécialistes en neurologie.

#### g. Alemtuzumab (LEMTRADA®)

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal humanisé qui cible la glycoprotéine CD52, antigène présent à la surface des lymphocytes T (CD3+) et B (CD19+), mais aussi des cellules NK de façon moindre. Après fixation sur cet antigène, l'alemtuzumab provoque la lyse des lymphocytes par ADCD et CDC. Il a donc une action immunomodulatrice par diminution des lymphocytes circulants. Cette déplétion est suivie d'une repopulation lymphocytaire, qui semblerait réduire le risque de poussée et donc ralentir la progression de la maladie.

L'alemtuzumab est indiqué chez les personnes atteintes d'une forme active et sévère de SEP-RR définie par des paramètres cliniques ou IRM.

Cette biothérapie s'administre en deux temps : d'abord, un traitement initial de 2 cycles avec le 1<sup>er</sup> cycle correspondant à 12 mg/jour pendant 5 jours consécutifs en IV soit 60mg, puis un

2<sup>ème</sup> cycle à effectuer 12 mois après ce 1<sup>er</sup> cycle, et correspondant à 12 mg/j pendant 3 jours consécutifs en IV soit 36mg.

Il est possible d'effectuer jusqu'à 2 cycles de traitement supplémentaires si les résultats escomptés ne sont pas suffisants : 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> cycle de 12 mg/j pendant 3 jours consécutifs en IV soit 36 mg à administrer 12 mois après le 1<sup>er</sup> cycle de traitement.

Il est à noter qu'il est indispensable d'administrer une prémédication par corticoïdes pendant chacun des 3 premiers jours de chaque cycle de traitement par alemtuzumab (1000mg de méthylprednisolone) étant donné le risque important de RAP. Il est possible de coadministrer un antihistaminique et/ou un antipyrétique en cas de besoin avant l'administration de l'alemtuzumab. Une prophylaxie par voie orale contre le virus de l'herpès est également nécessaire dès le début de chaque cycle de traitement et jusqu'à 1 mois après la fin du traitement par alemtuzumab (200 mg d'aciclovir deux fois par jour).

Comme les autres immunomodulateurs cités, on va retrouver de nombreux effets indésirables très fréquents : infections des voies respiratoires supérieures et inférieures, infections des voies urinaires, infection herpétique, zona, lymphopénie et leucopénie. Les RAP sont également très fréquentes, on retrouvera notamment céphalées, tachycardies, bouffées vasomotrices, nausées, urticaire, fièvre, asthénie.

C'est un traitement qui sera contre-indiqué chez les patients hypersensibles au principe actif ou à l'un des excipients, aux patients fortement immunodéprimés (infection par le VIH) ainsi qu'aux patients ayant une infection sévère active non résolue.

La prescription d'alemtuzumab est réservée aux spécialistes en neurologie. Il sera important d'effectuer un suivi du patient au cours du traitement.

#### h. Cladribine (MAVENCLAD®)

La cladribine est un analogue nucléosidique de la désoxyadénosine. Son mécanisme d'action est complexe et pas entièrement élucidé mais il semblerait qu'une fois la cladribine phosphorylée en sa forme active triphosphatée, la 2-chlorodésoxyadénosine triphosphate (Cd-ATP), cette molécule aurait une action directe et indirecte sur la synthèse d'ADN et la fonction mitochondriale, préférentiellement dans les cellules lymphocytaires, et entrainerait alors leur apoptose.

La cladribine est indiquée dans les SEP récurrentes très actives, définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie.

Cette molécule s'administre au cours de deux années consécutives, sous forme de 2 cycles. Chaque cycle correspond à une semaine de traitement au début du 1<sup>er</sup> mois et une semaine de traitement au début du second mois, à raison de 1,75 mg/kg de cladribine par semaine. Chaque semaine de traitement est composée de 4 ou 5 jours pendant lesquels les patients recevront un ou deux comprimés de 10 mg de cladribine à chacune de ces journées, selon leur poids corporel.

Ce traitement est contre-indiqué chez les personnes immunodéprimées (infection par le VIH, traitement immunosuppresseur au long cours, grossesse en cours, affection maligne évolutive). De plus, il est important d'espacer la prise de cladribine de 3 heures avec les autres médicaments, étant donné qu'il peut former un complexe avec ces derniers, augmentant alors leur biodisponibilité, surtout avec les molécules de faible solubilité.

Étant donné le mécanisme d'action de la cladribine, le traitement peut fréquemment entraîner une lymphopénie ; il faudra donc suivre les nombres de lymphocytes avant, pendant et après le traitement par cladribine. Il existe aussi un risque d'herpès buccal, d'éruption cutanée et d'alopecie.

La prescription de cladribine est réservée aux spécialistes en neurologie.

i. Daclizumab (ZINBRYTA®)

Nous ne détaillerons pas le ZINBRYTA®, molécule indiquée uniquement pour les patients ayant une sclérose en plaques avec poussées et qui ont présenté une réponse insuffisante à au moins deux traitements de fond et chez lesquels tout autre traitement de fond est contre-indiqué ou bien inapproprié.

Selon l'efficacité de chaque médicament et selon le type de SEP, il est possible de les classer par ordre d'intention. On privilégiera d'abord les médicaments à Service Médical Rendu (SMR) important du fait de leur efficacité. (Tableau 3)

Tableau 3 : Présentation des différentes molécules ayant une AMM et indiquant les SMR et ASMR des différentes molécules utilisées dans les SEP

La SMR conditionne le remboursement d'un médicament, tandis que l'ASMR conditionne son prix par rapport aux alternatives existantes

Molécule et indication	Service Médical Rendu (SMR)	Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)
AUBAGIO® (Tériflunomide)	Important	V (absence)
TECFIDERA® (Diméthyl-fumarate)	Important	V (absence)
TYSABRI® (Natalizumab)	Important	IV (mineur)
GILENYA® (Fingolimod)	Important	IV (mineur)
ELSEP® (Mitoxantrone)	Faible	V (absence)
OCREVUS® (Ocrelizumab)	SEP-PP	Modéré
	SEP-RR précoce	Important
	SEP-RR très active/sévère	Important
LEMTRADA® (Alemtuzumab)	Modéré	V (absence)
MAVENCLAD® (Cladribine)	Insuffisant	
ZINBRYTA® (Daclizumab)	Non précisé	Non précisé

## 2. Traitements hors AMM

### a. Mycophénolate mofétil (CELLCEPT®)

Le mycophénolate mofétil est un inhibiteur sélectif puissant de l'inosine monophosphate déshydrogénase ; il va donc inhiber la synthèse *de novo* des purines et par conséquent avoir un effet cytostatique sur les lymphocytes. Etant donné qu'il existe des voies « de suppléance » pour les autres types de cellule nécessitant des nucléotides guanine, le mycophénolate mofétil est plus spécifique des lymphocytes.

La posologie habituelle est de deux comprimés de 500 mg, deux fois par jour, soit 2 g par jour.

Ce médicament est contre-indiqué chez les femmes enceintes et allaitantes ; en outre, pour les femmes en âge de procréer, il est nécessaire de signer un accord de soins et de justifier d'un test de grossesse négatif afin de pouvoir bénéficier du traitement, étant donné le risque tératogène.

Le CELLCEPT® peut provoquer des symptômes infectieux multiples : septicémie, candidoses, infection des voies urinaires ou infections virales tels que l'herpès ou le zona. Des troubles gastro-intestinaux tels que des nausées, vomissements, diarrhées sont possibles. Enfin, étant donné l'effet immunosuppresseur, des troubles sanguins sont à prévoir, comme une leucopénie, une thrombopénie ou encore une anémie.

Concernant la prescription, il est nécessaire que le mycophénolate mofétil soit prescrit sur une ordonnance initiale hospitalière annuelle. Pour les femmes en âge de procréer, il est demandé de fournir un accord de soins signé par la patiente ainsi qu'un test de grossesse négatif pour pouvoir bénéficier du traitement.

#### b. Cyclophosphamide (ENDOXAN®)

Le cyclophosphamide est une molécule appartenant à la famille des moutardes azotées. Il agit directement sur l'ADN en formant des liaisons covalentes avec les substrats nucléophiles, ce qui crée des modifications profondes de l'ADN et une inhibition de sa transcription et de sa réplication aboutissant à la destruction cellulaire.

Dans le cas d'une SEP, il sera administré en IV à raison de 700 mg/m<sup>2</sup> tous les mois, sur 1 à 3 jours.

Au vu de l'immunosuppression qu'il entraîne, il est contre-indiqué en association avec un vaccin vivant atténué, si une infection est en cours, chez la femme enceinte et allaitante, et chez les insuffisants médullaires.

Les effets indésirables sont extrêmement nombreux. Aussi il fera faire preuve d'une très grande prudence lors de l'administration à l'hôpital et surveiller très sérieusement le patient.

La prescription est réservée aux médecins spécialistes en oncologie et en hématologie, et doit figurer sur une prescription hospitalière.

#### c. Methotrexate (NOVATREX®, METOJECT®)

Le methotrexate (MTX) est un antifolate, il agit comme un antimétabolite. Il pénètre dans les cellules via un système de transport pour folates et va inhiber la dihydrofolate-réductase, enzyme responsable de la réduction des dihydrofolates en tétrahydrofolates. Comme les tétrahydrofolates permettent la biosynthèse de nucléotides puriques et de thymidylates, le

MTX agit comme un inhibiteur de la synthèse et de la réparation de l'ADN ainsi que la réplication cellulaire.

C'est la voie IM ou SC qui est privilégiée une fois par semaine à raison de 5 mg à 15 mg par injection selon la surface corporelle.

Les contre-indications sont nombreuses : insuffisance hépatique et rénale, alcoolisme, infections graves en cours, ulcères (buccaux ou gastro-duodénaux), grossesse et allaitement, ainsi que des troubles sanguins pré-existants (hypoplasie médullaire, leucopénie, thrombopénie ou anémie sévère). Les vaccins vivants atténués sont également contre-indiqués pendant le traitement par MTX. Le MTX est tératogène, ce qui bannit son utilisation chez la femme enceinte.

Les effets indésirables sont également très nombreux : nausées, douleurs abdominales, stomatites, augmentation des ASAT et ALAT, de la phosphatase alcaline (PAL) ainsi que de la bilirubine. Cette bilirubine libre peut entraîner un prurit important. L'immunosuppression peut aussi être à l'origine de pneumonie.

Au vu de la toxicité du MTX, il est impératif que le traitement soit instauré et surveillé par un médecin étant expérimenté avec les antimétabolites. La surveillance consiste, tous les mois, à vérifier l'état de la bouche (stomatite, ulcération buccale possibles), pratiquer une NFS, vérifier la fonction hépatique via les aspartate aminotransférases (ASAT), les alanine aminotransférases (ALAT) et les phosphatases alcalines (PAL), mais aussi rénale (clairance de la créatinine) et évaluer la fonction respiratoire.

Le MTX peut faire l'objet d'une prescription par n'importe quel médecin, mais sa toxicité ainsi que son utilisation hors AMM nécessite qu'il soit prescrit, par prudence, par un neurologue spécialisé dans les antimétabolites et la sclérose en plaques.

#### d. Azathioprine (IMUREL®)

Il s'agit d'une molécule prodrogue immunosuppressive de la 6-mercaptopurine (6-MP), inactive par définition. Une fois captée par la cellule et convertie en thioguanine nucléotides (TGN), le composé devient actif. Les TGN inhibent la phosphoribosyl-pyrophosphate amidotransférase ce qui entraîne une diminution de la synthèse de novo des purines. Les TGN peuvent également agir en tant qu'agents intercalants de l'ADN, entraînant des cassures simples brins et un blocage en phase G2-M du cycle cellulaire, causant alors un arrêt de la réplication cellulaire.

Dans le cadre d'une SEP, on administrera un comprimé de 50 mg deux fois par jour, sans jamais dépasser 150 mg/j.

Au vu de l'immunosuppression que ce traitement engendre, il ne faut pas administrer de vaccins vivants atténués pendant le traitement sous IMUREL, et jusqu'à 6 mois après. De plus, les inhibiteurs de xanthine oxydase (allopurinol, febuxostat) dans la prévention de la goutte sont contre-indiqués.

On retrouvera des effets indésirables classiques des immunosuppresseurs, tels qu'une leucopénie, une myélosuppression, ainsi que des infections virales, fongiques ou bactériennes.

L'azathioprine peut être prescrit par n'importe quel prescripteur, mais au vu de son utilisation hors AMM dans la SEP, sa prescription sera initiée par un neurologue confirmé.

## C. Traitement symptomatique<sup>17,18</sup>

### **1. Troubles urinaires**

La SEP entraîne un trouble de la commande neurologie de la vessie et des sphincters urétraux, à l'origine d'impériosités et de difficultés à uriner, très gênantes pour le patient. Cette incontinence par hyperactivité vésicale peut être atténuée par des traitements anticholinergiques par voie orale qui, par leur effet parasympholytique, vont permettre une relaxation des fibres musculaires lisses, notamment au niveau des voies gastro-intestinales et génito-urinaires. On retrouve comme molécule l'oxybutinine (DITROPAN®), le trospium (CERIS®) ou encore la solifénacine (VESICARE®).

En cas de non fonctionnement du traitement du fait de symptômes trop importants, on peut proposer un autosondage urinaire, permettant à la vessie de ne pas trop travailler et limiter alors le risque d'infection urinaire et de pyélonéphrite.

### **2. Troubles digestifs**

Dans le cadre d'une SEP, le péristaltisme intestinal est ralenti, et le réflexe de défécation est affaibli. Il est important alors de conseiller dans un premier temps des règles hygiéno-diététiques suivantes :

- Maintenir une bonne hydratation (1 litre et demi à 2 litres d'eau par jour) afin d'hydrater les selles
- Avoir une activité physique adaptée
- Consommer des aliments riches en fibres (légumineuses, fruits secs, produits céréaliers complets, et certains légumes et fruits) (Tableau 4)
- Supplémentation en magnésium via l'eau de boisson (Hépar®, Contrex®) ou via l'alimentation (légumineuses, fruits oléagineux, levure de bière, légumes verts, légumes secs, fruits) permettant alors une augmentation du volume d'eau dans le tube

digestif, une décontraction des muscles de la paroi intestinale et une stimulation douce du transit intestinal

- Pratiques des massages abdominaux si besoin

Tableau 4 : Teneur en fibre pour 100g d'aliments

Teneurs en fibres de certains aliments (Ciquel, 2013)

Pains, produits céréaliers et graines	Teneurs en fibres pour 100g	Légumes, fruits, fruits oléagineux et légumes secs	Teneurs en fibres pour 100g
Son de blé	40-45 g	Noix de coco, amandes	14
Céréales au son de blé	27-30 g	Pois cassés	10
Germe de blé	14	Cassis, mûres et groseille (frais)	7-8 g
Levure alimentaire	13	Haricots rouges ou blancs cuits	7 g
Farine de blé complet	11 g	<b>Pruneau, abricots secs</b>	<b>5,8 g</b>
Pignons de pin	10	Artichaut cuit	5 g
Muesli	7,8 g	Avocat	5,1 g
Pain aux céréales	7,5 g	Lentilles cuites	4,2 g
Pain complet	7,2 g	Epinards crus	3,5 g
Pain de seigle	5,9 g	Choux (Bruxelles, vert)	2-3 g
Gressins	4 g	<b>Rhubarbe cuite</b>	<b>2 g</b>
Pâtes au blé complet cuites	3,6 g	<b>Radis noir cru</b>	<b>1,9 g</b>
Pain blanc, baguette	3,4 g		
Pâtes cuites	2,2 g		
Riz complet	2 g		
Riz cantonnais	1 g		

Si les conseils hygiéno-diététiques ne suffisent pas, on peut alors proposer des suppositoires à la glycérine pour stimuler le réflexe de défécation, utilisables quotidiennement. Pour limiter la constipation chronique, on peut également utiliser des laxatifs osmotiques comme le macrogol (FORLAX®) ou le lactulose (DUPHALAC®) ou des laxatifs de lest comme le tégument de la graine d'ispaghul (SPAGULAX®, TRANSILANE®) qui vont permettre de faire un appel d'eau dans le tube digestif, hydratant alors les selles et favorisant le péristaltisme intestinal. La trimébutine (DEBRIDAT®) peut également être conseillée au vu de son action positive sur le transit intestinal. Enfin, si toutes ces mesures se révèlent insuffisantes, des lavements à l'eau tiède sont possibles afin de stimuler le réflexe de défécation mais ne doivent pas être répétés trop souvent sous peine de rendre le côlon paresseux.

### 3. Troubles sexuels

Les troubles sexuels sont très fréquents au cours de la maladie, notamment après plusieurs poussées. On estime que ces troubles touchent une femme sur deux et trois hommes sur quatre au décours de la progression de la maladie. Ils sont d'autant plus gênants car la SEP touche préférentiellement les adultes jeunes, stade où la vie sexuelle est la plus active et l'envie d'enfanter le plus important.

Ces troubles se manifestent chez l'homme par une instabilité érectile et une diminution de la sensibilité à l'origine de rapports sexuels souvent insatisfaisants. Cela peut même être déroutant par le malade étant donné que les érections réflexes matinales sont bien souvent préservées. Cette impuissance progressive entretient la dépression qu'inflige la maladie, il est donc important de dépister au plus vite ces troubles.

Quant à la femme, cela se manifeste par une dysorgasmie avec abolition totale ou partielle de la sensation orgasmique, mais aussi de sécheresse vaginale pouvant entraîner des douleurs pendant les rapports.

Les patients pouvant être gênés de parler de ces troubles à leur médecin, l'interrogatoire de celui-ci est très important pour pouvoir diagnostiquer ces symptômes et apporter une prise en charge.

Chez l'homme, on proposera un traitement par voie orale stimulant l'érection via l'inhibition de la phosphodiesterase de type 5 (PDE5). Lors d'un rapport sexuel, il y a une libération de monoxyde d'azote (NO) dans le corps caverneux. Cette libération de NO stimule, par l'intermédiaire d'une enzyme, la guanosine monophosphate cyclique (GMPc) permettant une relaxation des muscles lisses et favorisant l'afflux sanguin. La PDE5, spécifique de la GMPc, est responsable de sa dégradation dans le corps caverneux. Les inhibiteurs de PDE5 comme le sildénafil (VIAGRA®), le tadalafil (CIALIS®) ou encore le vardénafil (LEVITRA®) favorisent alors l'érection par vasodilatation au niveau du corps caverneux au cours d'un rapport sexuel. C'est un traitement efficace mais qui peut freiner les utilisateurs au vu de son coût (non remboursé par la sécurité sociale). Il est cependant contre-indiqué chez les personnes insuffisamment cardiaque et angoreux ayant un traitement à base de dérivés nitrés (majoration de la dilatation des coronaires).

Si ce traitement n'est pas adapté au patient (contre-indications, effets indésirables, coût), il est possible de proposer des injections intra-caverneuses de prostaglandines E1 comme l'alprostadil-alfadex (EDEX®, CAVERJECT®) qui est un vasodilatateur local puissant.

Pour la femme, on peut proposer des lubrificateurs vaginaux, ou encore des vibrateurs vaginaux s'il existe des troubles orgasmiques.

#### **4. Fatigue**

Les causes de la fatigue peuvent être multiples : elle peut apparaître suite à l'évolution de la maladie et de la démyélinisation qui s'en suit, allongeant toujours davantage le temps de conduction de l'information, ce qui rend les tâches physiques et intellectuelles plus fatigantes. Il est donc important de diagnostiquer la maladie le plus tôt possible et d'instaurer un traitement de fond dès que possible pour retarder la démyélinisation, mais aussi d'agir sur les douleurs dues à la spasticité qui altèrent la qualité du sommeil.

Les traitements psychotropes, notamment les antidépresseurs, utilisés pour traiter la dépression que peut entraîner la SEP ou pour agir sur les douleurs neuropathiques, peuvent être à l'origine d'une somnolence et majorent donc la fatigue. De plus, la chaleur et l'humidité sont des facteurs qui peuvent aggraver la fatigue.

Pour la limiter, il est important de pratiquer une activité physique régulière et adaptée. Il ne faut pas hésiter à instaurer des temps de pause réguliers si cela peut permettre de prolonger l'activité physique et ainsi être plus efficace sur la diminution de la fatigue.

Il existe des molécules ayant démontré un bénéfice dans la gestion de la fatigue chez le patient atteint de sclérose en plaques, notamment l'amantadine (MANTADIX®) par libération de dopamine et de noradrénaline (NA) dans l'espace synaptique, ou le modafinil (MODIODAL®), psychoanaleptique utilisé hors AMM.

## **5. Douleurs**

Dans la SEP, les fibres nerveuses sont endommagées, et sont donc à l'origine de douleurs dites « neuropathiques ». Ces douleurs ne peuvent pas être traitées par des antalgiques classiques qui soulagent davantage des douleurs musculaires ou articulaires. Les douleurs correspondent à elles seules un tiers des médicaments prescrits pour les patients atteints de sclérose en plaques, et sont éprouvées par presque la moitié des malades. Au niveau médicamenteux, seul le tramadol a une action à la fois sur les douleurs conventionnelles et les douleurs neurologiques. On utilise préférentiellement des antiépileptiques comme la carbamazépine (TEGRETOL®), la gabapentine (NEURONTIN®) ou encore la prégabaline (LYRICA®), ou certains anti-dépresseurs tricycliques comme la clomipramine (ANAFRANIL®) ou l'amitriptyline (LAROXYL®) ; enfin on utilise aussi des antidépresseurs comme la duloxétine (CYMBALTA®). L'usage de cannabis a également fait ses preuves dans le traitement des douleurs, nous en parlerons plus en détail dans une troisième partie.

En cas de réponse non insuffisante à ces antidouleurs, il est possible d'associer des séances d'acupuncture, de sophrologie et surtout des massages kinésithérapiques, pouvant apporter un réel soulagement pour le patient.

## **6. Spasticité**

Il s'agit d'un symptôme qui touche presque 60% des patients. Il s'agit de contractions involontaires des fibres musculaires striées, plus spécifiquement c'est une exagération du réflexe « myotatique », réflexe qui nous permet d'avoir un certain tonus musculaire. Dans le cas du patient atteint de sclérose en plaques, ce réflexe se déclenche sans raison, à cause de la dégradation des neurones du SNC, aboutissant à une contraction très intense et durable des muscles, à l'origine de sévères douleurs.

Il existe des traitements pharmacologiques efficaces, notamment des agonistes du récepteur à l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA) comme le baclofène (LIORESAL®), les benzodiazépines comme le diazépam (VALIUM®) qui vont favoriser l'ouverture des canaux chlore et donc permettre l'entrée de chlore dans l'espace intracellulaire, entraînant alors l'hyperpolarisation de la cellule (Figure 8). La cellule n'est alors plus capable de produire un potentiel d'action, ce qui inhibe le message nerveux. La contraction des cellules musculaires striées est alors réduite. Attention toutefois car les benzodiazépines majorent la sédation et donc la fatigue induite par la maladie.

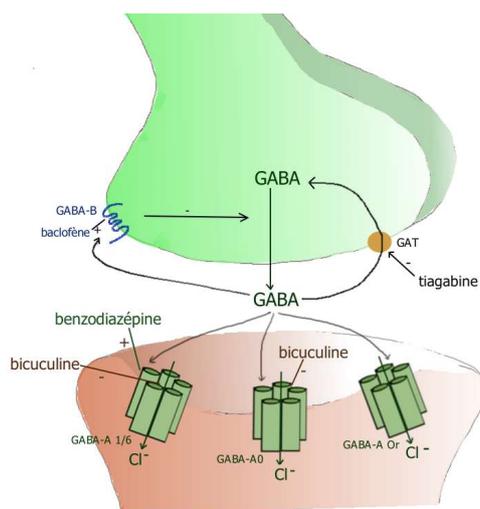


Figure 8 : Schéma représentant le fonctionnement du système GABAergique

On peut également utiliser du dantrolène (DANTRIUM®) qui va agir sur les flux de calcium intracellulaire pour limiter la survenue de potentiel d'action et donc permet de réduire les influx nerveux. Enfin, il existe une molécule en Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU), la tizanidine, qui est un myorelaxant à action centrale, qui permet de réduire les spasmes dus à des troubles neurologiques d'origine cérébrale ou médullaire, mais qui n'est disponible qu'en rétrocession à l'hôpital.

Les étirements peuvent diminuer les douleurs des spasmes peu intenses, et la kinésithérapie peut également aider à lutter contre ces douleurs.

## 7. Dépression

L'état dépressif est un symptôme qui touche la moitié des patients atteints de SEP. La dépression peut diminuer l'adhérence à son traitement, renforce la sédentarité et n'encourage pas l'activité physique, et peut même dégrader les relations sociales. C'est un symptôme essentiel à traiter pour améliorer la qualité de vie du patient. Il existe des stratégies pharmacologiques et non pharmacologiques.

Tout d'abord, les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de sérotonine (ISRS) sont les principaux utilisés : on retrouve la fluoxétine (PROZAC®), la paroxétine (DEROXAT®), l'escitalopram (SEROPLEX®) et son énantiomère le citalopram (SEROPRAM®) et la sertraline (ZOLOFT®). Ils vont agir en inhibant la recapture de la sérotonine de la synapse vers le compartiment intracellulaire, ce qui augmente les concentrations synaptiques de ce neurotransmetteur au niveau post-synaptiques (Figure 9). La sérotonine est considérée comme « l'hormone du bonheur » et est donc essentielle pour le maintien d'une bonne humeur chez les patients souffrants de dépression. A noter qu'il faut se méfier du syndrome sérotoninergique (rigidité musculaire, myoclonies, agitation, confusion, hyperthermie, hyperréflexie, manifestations dysautonomiques, avec un risque de choc à résistances vasculaires périphériques basses, de convulsions, de coma, de rhabdomyolyse et/ou de coagulation intra-vasculaire disséminée) si association à d'autres antidépresseurs, notamment tricycliques pour traiter les douleurs neuropathiques, ou le tramadol. A noter que certaines plantes peuvent aussi favoriser un syndrome sérotoninergique par inhibition de recapture de la sérotonine comme le millepertuis, le griffonia ou encore le safran dans le cadre de dépression.

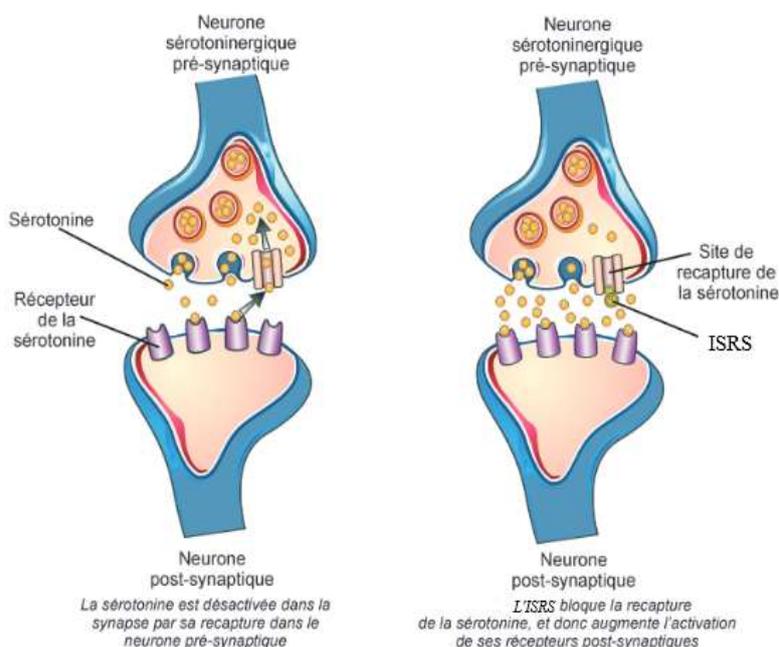


Figure 9 : Intérêt des ISRS dans l'augmentation de la concentration synaptique en sérotonine

# Partie 2 : Cannabis et cannabinoïdes

## I. Historique, usages traditionnels et récréatifs

### A. Un peu d'histoire

L'histoire de cette plante<sup>19</sup> aux nombreuses utilisations remonte jusqu'au **néolithique**. Des traces archéologiques ont été retrouvées en Chine, ainsi qu'en Europe de l'Est en 8000 avant J.-C. C'est une plante ayant été domestiquée par l'Homme pour plusieurs raisons : elle possède des fibres solides, sa résine a des vertus médicinales et ses graines oléagineuses sont nourrissantes. Des graines brûlées de cannabis ont été découvertes et ont suggéré une utilisation par combustion, lors de fêtes ou de certains rituels par les hommes préhistoriques.

Durant l'**Antiquité**, des archéologues ont retrouvé en Egypte antique, sur le Papyrus Ebers - l'un des plus anciens traités médicaux existant - des lignes démontrant l'utilisation d'huile de graines de cannabis pour traiter les inflammations vaginales. En Chine, on parle du cannabis comme étant une drogue de catégorie supérieure destinée à prolonger la vie en « allégeant le corps », dans le plus ancien traité médical chinois, le Shennong bencao jing. En Allemagne ont été retrouvés des semis de chanvre, ainsi que la plus ancienne pipe du monde suggérant un usage psychotrope de la plante par inhalation de fumée.

Au **Moyen-Âge**, le chanvre devient une ressource stratégique : Charlemagne encourage sa culture étant donné qu'il était possible de le transformer en vêtements, cordage et voiles. Dans le même temps, les Arabes s'en servaient pour fabriquer du papier, associé à de l'écorce de mûrier.

A partir des **Temps modernes**, alors que les puissances européennes se disputent la suprématie navale et le contrôle de points de passage stratégiques, la culture du chanvre devient capitale afin de fabriquer des voiles et des cordages. En effet, un navire de taille moyenne utilisait 60 à 80 tonnes de chanvre sous forme de cordage, mais aussi 6 à 8 tonnes de chanvre sous forme de voile, par an. Diderot et d'Alembert commencent à détailler les propriétés psychotropes du chanvre dans leur Encyclopédie.

Pendant l'**Epoque contemporaine**, en 1844, Théophile Gautier et le docteur Jacques-Joseph Moreau fondent le club des Hashischins. Au XIX<sup>ème</sup> siècle, le médecin irlandais William Brooke O'Shaughnessy introduit le cannabis comme un médicament sous forme d'extrait alcoolique après un séjour en Inde de neuf ans. En Angleterre, la reine Victoria put bénéficier de ce traitement pour soulager ses douleurs menstruelles. Mais à partir de la fin de XIX<sup>ème</sup> siècle, le succès du cannabis à usage thérapeutique commença à décliner, suite à l'apparition de médicaments à succès comme l'aspirine. Les mexicains commencèrent également à le

cultiver et à l'exporter, notamment vers le Texas, dès 1910. L'usage du mot *marijuana* vient d'ailleurs des mexicains, qui voulait dire à l'époque « cigarette de mauvaise qualité ».

Au cours du XX<sup>ème</sup> siècle, l'usage récréatif devient de plus en plus présent voire préoccupant au niveau mondial. Aux Etats-Unis, le cannabis envahit le marché noir, de plus en plus de campagnes de sensibilisation apparaissent, comme *Marijuana is Devil* sur un fond de diable enflammé. En 1925, la convention internationale de Genève a lieu, et plusieurs pays s'engagent à se battre contre le trafic de drogue, notamment la Turquie et l'Égypte.

A cette même époque, l'usage du chanvre dans l'industrie du textile et de la papèterie décline car de nouveaux matériaux se révèlent être supérieurs : les fibres synthétiques (nylon) et exotiques (jute, sisal, kenaf) pour l'industrie du textile et le bois pour la papèterie. Ce n'est qu'au cours de la 2<sup>nd</sup>e Guerre Mondiale que son usage de masse refait surface, afin de créer des vêtements pour les soldats et fabriquer des cordes et des grappins, notamment pour les falaises de la pointe du Hoc pendant le débarquement de Normandie.

A partir des années 1960, en Europe de l'Ouest, le mouvement hippie intervient ; la consommation de drogue est le signe de la contestation de la société bourgeoise. De plus, l'Institut National de la Recherche Agronomique et la Fédération nationale des producteurs de chanvre démarrent un programme de sélection variétale pour mettre au point des cultivars monoïques à faible teneur en tétrahydrocannabinol (THC), afin de diminuer l'obstacle technique de l'important dimorphisme sexuel mais aussi ralentir la croissance du trafic de drogue, ce qui permet de relancer la culture de chanvre dans plusieurs pays européens.

En 1964, le professeur Raphael Mechoulam en Israël isole le THC, molécule responsable de la majeure partie des effets psychotropes du cannabis.

A la fin du XX<sup>ème</sup> siècle, le développement de filières chanvre s'améliore, pour des raisons environnementales, dans domaines variés tels que le textile, l'habitat, l'alimentation, les bio-carburants...

Enfin, en 2005, certains pays comme le Canada ou le Royaume-Uni assouplissent la législation du cannabis en autorisant des prescriptions médicales de THC, ce qui est un tournant majeur dans l'histoire du cannabis à usage thérapeutique.

## **B. Différentes formes de consommation**

### **1. Produits bruts**

Les produits bruts sont en réalité les sommités fleuries de chanvre femelle<sup>20</sup>, partie de la plante riche en molécules actives. Les sommités fleuries peuvent être consommées de manières différentes.

a. Jus de chanvre frais

Il s'obtient en mixant les fleurs et les feuilles de plante femelle juste après la récolte (Figure 10), ainsi on peut récupérer les cannabinoïdes sous formes acides (non décarboxylées). Sous cette forme, le THC n'est pas psychoactif, ainsi il est possible d'en consommer de grande quantité tout en améliorant la tolérance. Les potentiels effets bénéfiques sont cependant encore mal connus à l'heure actuelle.



Figure 10 : Jus de chanvre frais

b. Fleurs de chanvre séchées et affinées

Plus communément appelées *herbe*, *weed*, *beug*, *ganja* ou encore *zamal*, il s'agit de récupérer les sommités fleuries mais aussi les bractées qui contiennent les trichomes (bulles de résine) très riche en principes actifs (Figure 11). Ce sont ses trichomes qui sont responsables de l'ivresse cannabique, lorsque le produit est chauffé<sup>20</sup>. La période de séchage est d'environ 3 semaines, suivie d'une période d'affinage (curing) de 3 à 6 mois, qui lui permettent de développer ses qualités olfactives et gustatives. Les bractées peuvent être conservées ou retirées pendant la récolte selon un procédé appelé « manucure ». Elles servent notamment à faire du beurre de cannabis, de la résine ou des produits concentrés. Le taux de THC et CBD peut varier de 0,1% à 25% selon les variétés.



Figure 11 : Sommités fleuries séchées de chanvre

## 2. Produits transformés

### a. Résine de chanvre

Aussi appelé *haschich*, *hash*, *shit*, *teuchi*, *chichon*, la résine est fabriquée en extrayant de façon mécanique les sommités fleuries soit en les frottant, soit en les tamisant (Figure 12). L'extraction peut se faire à sec (*pollinator*) ou à l'eau glacée (*ice-o-lator*) et est donc favorisée par le froid qui décolle les trichomes des bractées. Le résultat se présente sous la forme d'une pâte malléable pouvant aller du jaune (marocain) au noir (afghan) selon la variété utilisée. En France, le haschich est bien souvent altéré par des produits de coupage, notamment avec du henné, paraffine, plastique, huile de vidange, colle, mercure ou encore du plomb, ce qui peut rendre son usage très nocif pour la santé. On retrouve un taux de THC variant de 3% à 30% tandis que le CBD est retrouvé de manière plus importante que dans les fleurs séchées.



Figure 12 : Barrette d'haschich

### b. Beurre infusé (ou beurre de Marrakech)

Il est fabriqué en filtrant puis en décantant une infusion de fleurs (ou de feuilles en plus grande quantité) chauffée avec de l'eau et du beurre (Figure 13). C'est une recette pouvant être réalisée facilement à domicile mais les variations de teneur en cannabinoïdes sont importantes, selon la température utilisée qui peut faire évaporer une partie des principes actifs.



Figure 13 : Beurre de Marrakech

### **3. Produits concentrés**

#### **a. Teintures mères**

Elles résultent d'une extraction à l'alcool des sommités fleuries ou de la résine de chanvre. Elles sont très fortement dosées en THC et CBD, il est même possible d'obtenir un ratio THC:CBD de 1:1, de telles préparations sont appelée « Phoenix Tears ».

#### **b. Concentrés solides**

Elles résultent de différentes techniques d'extraction, soit par pression et chaleur (RosinTech), soit par extraction sous pression au butane (Butane Honey Oil).

## II. Cannabis : de la plante aux principes actifs

### A. Description

Selon la classification APG III de 2009, le cannabis<sup>21</sup> appartient aux Angiospermes, Dicotylédones évoluées, clade des Rosidées puis des Fabidées, à l'ordre des Rosales et enfin à la famille des *Cannabaceae* (Figure 14).

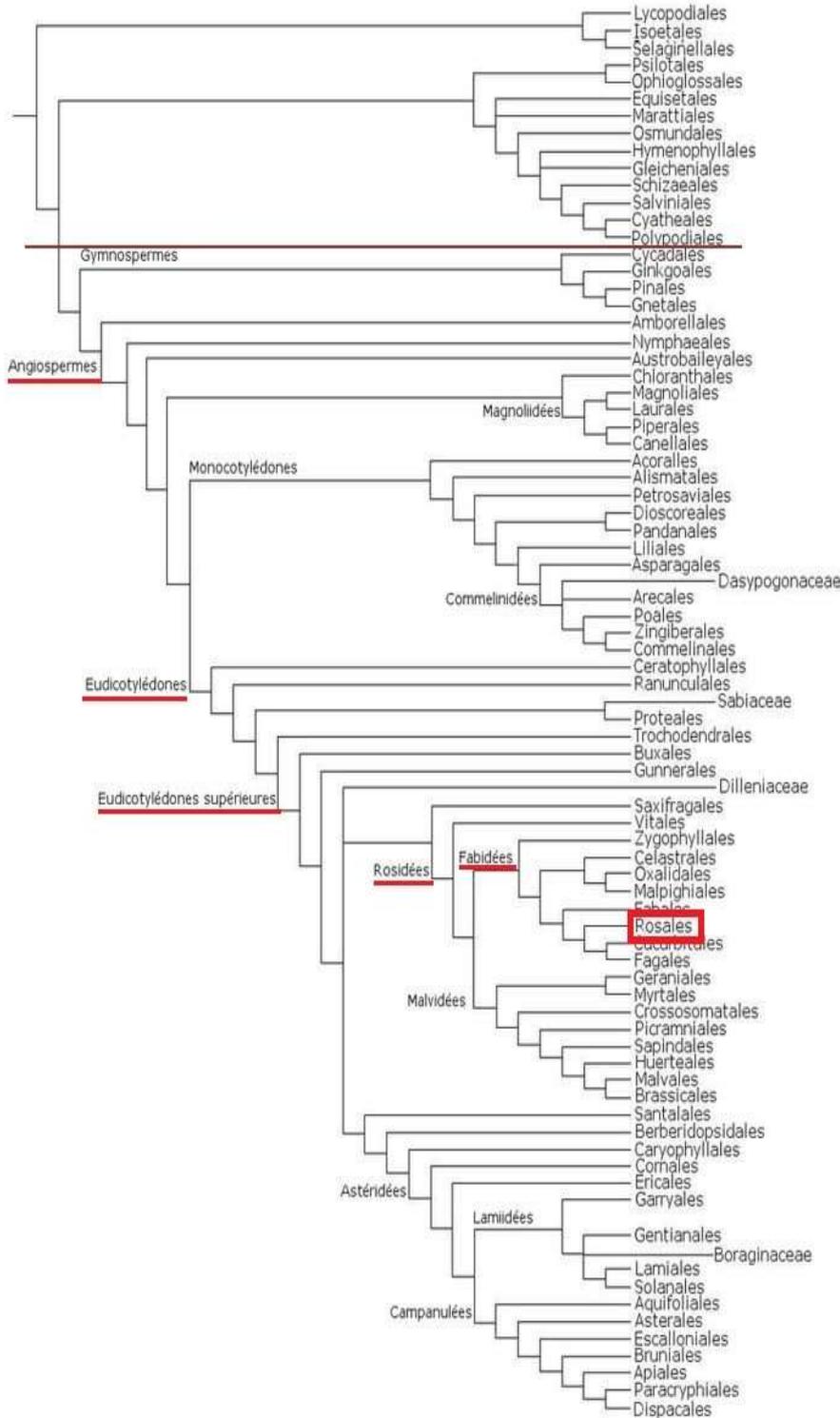


Figure 14 : Classification selon l'APG III de 2009

Dans la famille des *Cannabaceae*, on retrouve deux genres principaux :

- *Cannabis*, dans lequel on retrouve :
  - *Cannabis sativa sativa* (ou chanvre cultivé) : cette espèce pousse en zone équatoriale, elle peut faire plusieurs mètres et jusqu'à 6 mètres. Elle est réputée d'une part pour ses fibres, utilisées dans le monde du textile, de la construction, des cosmétiques et de la papèterie, mais d'autre part pour ses effets psychotropes lorsque la plante est séchée et prête à être consommée. *Cannabis sativa sativa* possède les concentrations en THC (Tétrahydrocannabinol) les plus élevées du genre *Cannabis*. Ainsi il est possible, selon le cultivar sélectionnée, d'obtenir une plante plus ou moins riche en substance active, selon l'usage que l'on veut en faire (usage thérapeutique ou récréatif).
  - *Cannabis sativa indica* : cette espèce pousse dans les régions himalayennes au nord de l'Inde. Contrairement à l'espèce *sativa*, l'*indica* est davantage employé pour ses effets psychotropes, si bien qu'il provoque un effet plus « stoned », lourd, soporifique pour la personne qui le consomme.
- *Humulus* : notamment *Humulus Lupulus* (ou houblon), un des constituants principaux de la bière qui donne son amertume.

Le *Cannabis sativa L.* est une plante annuelle mesurant 1 à 2 mètres de haut, elle possède des poils le long de sa tige et de ses feuilles lui conférant un toucher assez rugueux. Elle possède une odeur forte et caractéristique de l'espèce. Sa tige est raide et simple.

Les feuilles sont opposées, pétiolées, et palmatiséquées de 5 à 7 segments lancéolés, dentés, et les feuilles supérieures souvent alternes et à 1 à 3 segments (Figure 15)



Figure 15 : Photographie de feuilles de cannabis

Les fleurs sont vertes et dioïques : on retrouve donc des plants mâles et femelles. Chaque fleur femelle est munie d'une bractée. Sur chaque bractée on retrouve des trichomes, bulles de résine très riches en principes actifs (Figure 16).



*Figure 16 : Photographie d'une fleur de cannabis (à gauche) et d'une bractée avec ses trichomes (à droite)*

Le périanthe femelle (Figure 17) est monosépale, enroulé autour de l'ovaire. Elle possède également deux stigmates filiformes. Chaque périanthe mâle (Figure 18) a 5 divisions égales, et possède 5 étamines à filets courts et à anthères terminales. Quant aux fruits (Figure 19), ils sont subglobuleux et lisses.



*Figure 18 : Photographie d'un périanthe mâle de cannabis*



*Figure 17 : Photographie d'un périanthe femelle de cannabis*



*Figure 19 : Photographie de fruits du cannabis*

## B. Répartition géographique

Le cannabis pousse naturellement en zone équatoriale<sup>22</sup>, on le retrouve donc naturellement dans les pays à climat équatorial tel qu'en Amérique du Sud (Colombie, Equateur, Brésil, Jamaïque, Mexique), en Afrique Centrale (Kenya, Somalie, République Démocratique du Congo, Gabon...), en Asie (Maldives et Indonésie).

La concentration en principe actif dépend de nombreux facteurs, à savoir :

- Le climat
- L'environnement
- La richesse en nutriments du sol
- L'espèce

Il est en outre possible de choisir la lignée de cannabis voulue par hybridation entre sous-espèces (croisement de 2 variétés), par sélection des plants ou encore par le bouturage (permet de cloner les plants).

Les variétés de *Cannabis indica* ont généralement une teneur en THC moyenne à élevée ainsi qu'une teneur en cannabidiol (CBD) relativement élevée. Les variétés de *C. sativa* ont normalement une teneur en THC moyenne à élevée et une teneur en CBD relativement faible.<sup>23</sup>

## C. Phytocannabinoïdes<sup>24</sup>

### 1. **$\Delta$ -9-tétrahydrocannabinol ( $\Delta$ -9-THC)**

Le  $\Delta$ -9-tétrahydrocannabinol ou  $\Delta$ -9-THC (Figure 20) a été isolé en 1964 par les professeurs Mechoulam et Gaoni, à Jérusalem en Israël. Cette molécule est le phytocannabinoïde le plus fréquemment rencontré dans le cannabis. De par sa structure très riche en carbone, le THC est très lipophile, caractère qui lui permet de passer très facilement les différentes barrières (barrière hémato-encéphalique, barrière alvéolaire) ainsi que de s'accumuler dans les graisses. C'est cette molécule qui est à l'origine des effets psychotropes et donc utilisée principalement pour son usage récréatif. Le  $\Delta$ -9-THC possède un isomère qu'est le  $\Delta$ -8-THC, la différence étant la position d'une double liaison sur un des cycles, et cette molécule possède globalement les mêmes effets pharmacologiques que son isomère, mais possède une meilleure stabilité sur le plan chimique.

Le  $\Delta$ -9-tétrahydrocannabinol mais aussi le  $\Delta$ -8-tétrahydrocannabinol ont une activité agoniste partielle, ils peuvent donc tout aussi bien être agonistes qu'antagonistes selon le type cellulaire, l'expression des récepteurs au sein de la cellule ou selon la présence d'endocannabinoïdes.

C'est le THC qui est responsable de la grande majorité des propriétés pharmacologiques de la plante, comme les propriétés psychotropes. Cela s'explique car le THC est aussi un ligand « multi-cible » qui peut viser d'autres types de récepteurs, comme les récepteurs 5HT<sub>3A</sub> (récepteur sérotoninergique), les récepteurs au PPAR $\gamma$  (*Peroxisome proliferator-activated receptor*), les canaux TRP (*Transat Receptor Potential*), le GPR55 et le GPR18 (*G protein-coupled receptor*)<sup>24</sup>.

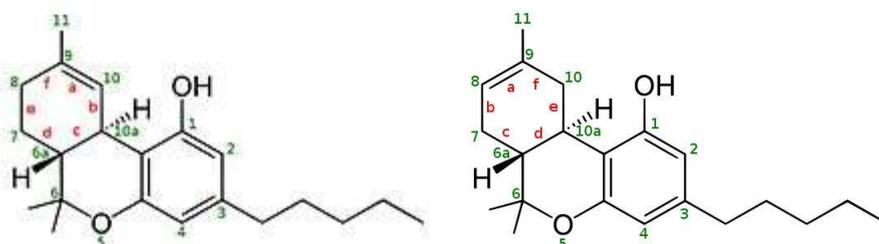


Figure 20 : Schéma représentant respectivement de gauche à droite le  $\Delta$ -9-tétrahydrocannabinol et le  $\Delta$ -8-tétrahydrocannabinol

## 2. Cannabinol (CBN)

Dans le cannabis, nous retrouvons sa forme acide ; le CBN n'est obtenu qu'après chauffage de l'acide (Figure 21). Le CBN n'a que peu d'effets psychoactifs, cela s'explique car son affinité aux récepteurs CB1 est plutôt faible alors que celle pour les récepteurs CB2 est beaucoup plus élevée. Nous allons revenir sur ces récepteurs un peu plus loin.

Pour le moment, les études ont démontré que le CBN était un agoniste puissant des TRP<sub>A1</sub> (*Transient receptor potential*) et antagoniste des TRP<sub>M8</sub>, donc des canaux ioniques au sein de la membrane cellulaire, mais d'autres recherches sont en cours.

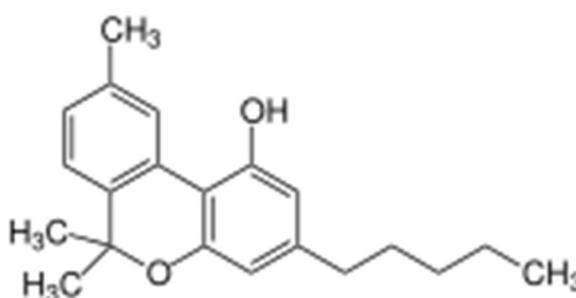


Figure 21 : Schéma représentant le cannabidiol

## 3. Cannabidiol (CBD)

Le cannabidiol ou CBD est la molécule responsable des effets non-psychootropes du cannabis, notamment les effets antalgiques, anticonvulsivants, myorelaxants, anxiolytiques,

neuroprotecteurs, anti-psychotiques et anti-oxydants (Figure 22). Le CBD est de ce fait très recherché car il s'agit d'une molécule potentiellement très utile dans le domaine médical. Le CBD n'a pas montré d'actions agonistes ou antagonistes significatives sur les récepteurs CB1 et les récepteurs CB2, il semblerait qu'il agisse de plusieurs manières différentes.

D'une part, il agit comme un modulateur allostérique négatif des récepteurs aux cannabinoïdes, entraînant alors une inhibition de la liaison de l'anandamide (AEA), principal endocannabinoïde, sur le récepteur CB1, ce qui entraîne une modification de l'activité des endocannabinoïdes. Il serait aussi antagoniste du GPR55 et du GPR18.

D'autre part, le CBD serait aussi impliqué dans la modulation de différents récepteurs externes au système endocannabinoïde. De multiples études<sup>25-27</sup> ont démontré que ce phytocannabinoïde avait une action d'agoniste entier sur les récepteurs à la 5-hydroxytryptamine 1A (5HT<sub>1A</sub>), d'agoniste partiel sur les récepteurs 5HT<sub>2A</sub> et d'un antagoniste non compétitif sur les récepteurs 5HT<sub>3A</sub>. Il pourrait aussi agir sur d'autres récepteurs, comme les récepteurs du PPAR $\gamma$ , les récepteurs au GABA, les TRP ou d'autres canaux ioniques. D'autres études sont en cours pour élucider complètement le mécanisme d'action du CBD.

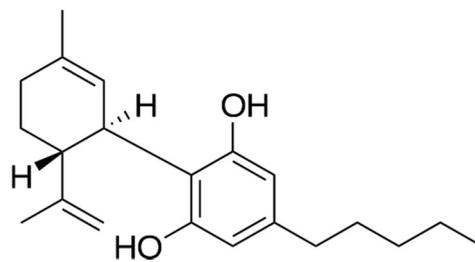


Figure 22 : Schéma représentant le cannabidiol (CBD)

#### 4. Cannabigerol (CBG)

Le CBG (Figure 23) est un phytocannabinoïde dénué d'effets psychotropes, il est retrouvé en grande quantité dans la plante. Sa forme acide, l'acide cannabigerolique (CBDA), est le précurseur d'autres phytocannabinoïdes importants. Le CBG a une faible affinité pour les récepteurs CB1 et CB2, mais comme le CBD, il inhiberait la liaison de l'AEA sur son récepteur. Il serait aussi inhibiteur du GPR55. Concernant les activités pharmacologiques extérieures au système endocannabinoïde, le CBG pourrait activer les récepteurs adrénergiques  $\alpha_2$  mais aussi bloquer les récepteurs 5HT<sub>1A</sub>.

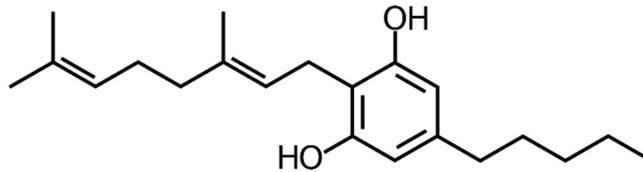


Figure 23 : Schéma représentant le cannabigérol

## 5. Cannabichromène (CBC)

Tout comme le CBG, le CBC (Figure 24) n'a pas beaucoup d'affinité avec les récepteurs aux cannabinoïdes, mais agit en influençant le système endocannabinoïde par diminution de la liaison de l'AEA à ses récepteurs. Son action majeure proviendrait de son effet agoniste entier sur les canaux TRPA1. A une moindre mesure, il serait capable d'activer les canaux TRPV-3 et TRPV-4 mais aussi bloquer les récepteurs TPRM8 dans un même type cellulaire.

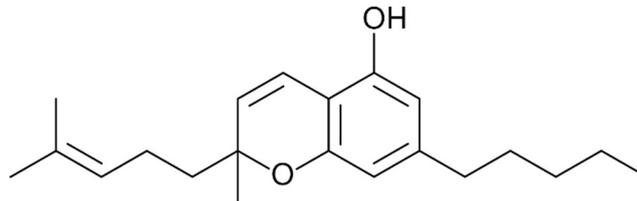


Figure 24 : Schéma représentant le cannabichromène

## 6. Δ-9-tétrahydrocannabivarine (Δ-9-THCV)

Le THCV (Figure 25) est un analogue du THC et ne diffère que par la longueur de sa chaîne alkyl, pourtant il possède un profil pharmacologique bien différent. *In vitro*, le THCV aurait un effet antagoniste ou agoniste inverse sur les récepteurs CB1 ; à des doses plus élevées *in vivo*, le THCV serait un agoniste du système antinociceptif. De plus, ce serait aussi un agoniste partiel des récepteurs CB2. Une étude récente montre que le THCV serait aussi un agoniste partiel du GPR55<sup>28</sup>. Hors du système endocannabinoïde, le THCV activerait les récepteurs 5HT1A, mais aussi différents canaux TRP<sup>29</sup>.

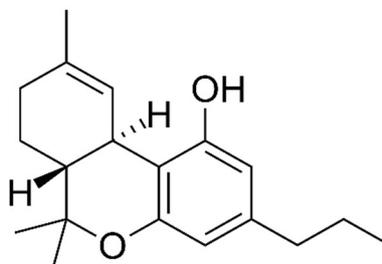


Figure 25 : Schéma représentant le THCV

## 7. Cannabidivarine (CBDV)

Le CBDV (Figure 26) est un analogue du CBD qui n'a pas d'effets psychoactifs. Il semblerait qu'il n'y ait pas d'effets au sein du système endocannabinoïde car l'affinité aux récepteurs CB1 et CB2 est très faible. Cependant, le CBDV pourrait jouer un rôle dans la modulation des canaux TRP.

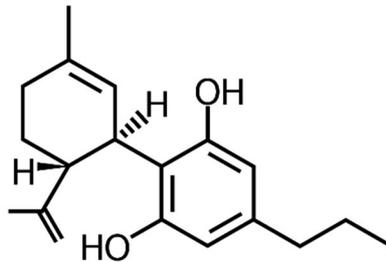


Figure 26 : Schéma représentant la cannabidivarine

## 8. Autres cannabinoïdes

On retrouvera en plus petite quantité au sein du cannabis du cannabindiol (CBND), du cannabielsoin (CBE), du cannabicyclol (CBL) et du cannabitriol (CBT).

C'est en étudiant ces molécules et leur mécanisme d'action que le système endocannabinoïde a par la suite été découvert.

### D. Médicaments à base de cannabinoïdes

#### 1. Nabiximols (SATIVEX®)

Le SATIVEX® est un spray buccal de nabiximols, c'est-à-dire un mélange de THC et de CBD. Il délivre 2,7mg de THC et 2,5mg de CBD par pulvérisation. Il est indiqué dans le traitement de la spasticité dans la SEP après échec des autres thérapeutiques. Ce médicament est déjà distribué dans 17 pays européens et a obtenu son AMM en France en 2014, mais n'est à ce jour toujours pas commercialisé car il y a un désaccord économique depuis 5 ans entre le laboratoire Almirall (distributeur du SATIVEX®) et le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS). Le problème étant que la Haute Autorité de Santé n'a accordé à ce médicament qu'un SMR faible (remboursement de 15% par la Sécurité Sociale) et qu'il s'agit d'un produit très cher par rapport aux anti-spastiques actuels du marché (baclofène, toxine botulique)<sup>30</sup>. Les associations de patients atteints de SEP sont malgré tout mécontentes car il s'agit là d'une alternative supplémentaire en cas d'inefficacité des traitements conventionnels.

## 2. Nabilone (CESAMET®)

La CESAMET® est un analogue du THC (nabilone) indiqué dans les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie anticancéreuse. Elle présente donc une composante psychotrope. Elle se présente sous forme de capsule de 0,5mg et 1mg aux Etats-Unis, Canada, Australie, Royaume-Uni, Irlande.

## 3. Dronabinol (MARINOL®)

Le MARINOL® est également un analogue du THC (dronabinol) indiqué dans les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie anticancéreuse<sup>31</sup> mais aussi chez les patients anorexiques atteints du Virus de l'Immunodéficience Humaine. Le MARINOL® existe en capsules de 2,5mg, 5mg et 10mg et est actuellement commercialisé aux Etats-Unis, au Canada, en Allemagne, en Australie et en Nouvelle-Zélande.

## 4. Cannabidiol (EPIDIOLEX®)

L'EPIDIOLEX® est une solution orale de 100mg/ml de cannabidiol indiqué chez les patients présentant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut ou du syndrome de Dravet<sup>32</sup>.

# III. Pharmacologie

## A. Système endocannabinoïde (EC)

### 1. Description

Le système endocannabinoïde (EC) est un système complexe qui associe une multitude de ligands vers deux types de récepteurs : CB1 et CB2. Ces ligands se nomment des « endocannabinoïdes » car les premiers découverts furent ceux retrouvés dans la plante de cannabis, ayant des effets psychoactifs. Les deux principaux endocannabinoïdes connus sont l'anandamide (encore nommé N-arachidonoyl ethanolamide ou encore AEA) (Figure 27), découvert à la fin des années 1980, ainsi que le 2-arachidonoyl glycerol (ou 2-AG) (Figure 28). Ces deux endocannabinoïdes ont une structure d'acide gras : l'anandamide possède une fonction amide et alcool, tandis que le 2-AG est un ester entre le glycérol et l'acide arachidonique. Ces deux composés sont d'ailleurs dérivés de l'acide arachidonique.

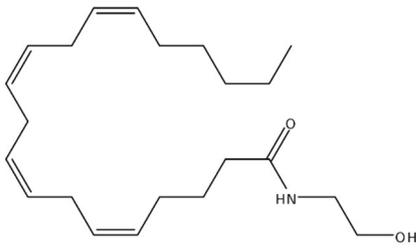


Figure 27 : Schéma représentant l'anandamide (AEA)

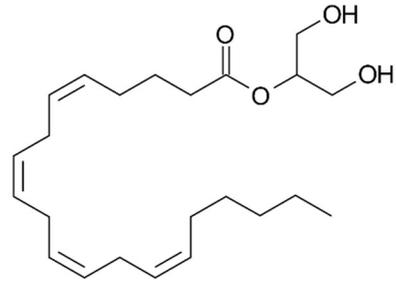


Figure 28 : Schéma représentant le 2-AG

Ce qui caractérise les endocannabinoïdes par rapport aux autres neurotransmetteurs connus est qu'il n'y a pas de synthèse « en avance » de ces neurotransmetteurs, et donc pas de stockage au sein de vésicules. La synthèse est faite « à la demande » à partir des acides gras retrouvés au sein de la membrane cellulaire<sup>33</sup>. Cette synthèse serait induite initialement via une dépolarisation postsynaptique au niveau des neurones et d'une entrée de calcium au sein de la cellule<sup>34</sup>. Le calcium va ensuite activer deux enzymes : la *N-acylphosphatidylethanolamine-hydrolyzing phospholipase D* (NAPE-PLD) responsable de la synthèse d'AEA, et la diacylglycerol (DAG) lipase, responsable de la synthèse de 2-AG. Il existe une boucle de contrôle : d'une part, la transmission antérograde des neurotransmetteurs permet l'activation des récepteurs ; d'autre part, les endocannabinoïdes ainsi synthétisés peuvent moduler les récepteurs et empêcher leur réactivation.

On sait désormais que les récepteurs CB1 et CB2 sont des récepteurs couplés aux protéines G. Grâce à des techniques permettant de quantifier l'ARNm codant pour le récepteur CB1, on sait désormais que ce récepteur se retrouve en très grande majorité dans le cerveau, mais aussi dans les cellules musculaires squelettiques, le foie, le cœur et les îlots pancréatiques<sup>35</sup>, tandis que le récepteur CB2 est plutôt retrouvé au niveau des cellules immunitaires<sup>36</sup>, notamment la microglie, qui correspond à des macrophages retrouvés au niveau du SNC, et qui va donc moduler la libération de cytokines mais aussi la migration des cellules de l'immunité. Les récepteurs CB1 sont notamment retrouvés au niveau des neurones d'acide gamma-aminobutyriques (GABA) et des neurones glutamatergiques, respectivement des neurones inhibiteurs et excitateurs. Selon la localisation des récepteurs, il peut donc s'agir d'un message inhibiteur ou excitateur<sup>37</sup>.

Toutes les études portant sur les endocannabinoïdes montrent bien que ces composés jouent un rôle dans la mémoire, l'humeur, le système de la récompense, l'addiction pharmacologique et les processus métaboliques comme la lipolyse, le métabolisme du glucose ou encore la régulation de l'énergie<sup>38</sup>.

## 2. Rôles physiologiques et pathophysiologiques

La liaison des ligands aux récepteurs cannabinoïques peuvent avoir une multitude d'effets différents selon le type de ligands, le type de récepteur ainsi que sa location au niveau de l'organisme, effets que nous allons aborder<sup>39</sup>.

### a. Stress chronique

Le système endocannabinoïde (EC) régule la libération de neurotransmetteurs induits par le stress, il est donc le médiateur central de la réponse au stress. Typiquement, la libération de noradrénaline et de cortisol, deux neurotransmetteurs favorisant le stress et responsables de la modification de l'humeur, de la cognition, et de l'action de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, est en partie contrôlée par le système EC<sup>40</sup>. De plus, le système EC joue sur la médiation des effets métaboliques des glucocorticoïdes d'après une étude de Bowles *et al.*<sup>41</sup> portant sur des souris, pouvant conduire à des troubles métaboliques comme des stéatoses hépatiques.

### b. Obésité

Lors d'un jeûne ou d'une privation de nourriture, les taux d'AEA et de 2-AG augmentent au niveau limbique, ce qui entraînent l'action des récepteurs CB1. Il s'en suit une augmentation importante de l'appétit et des désordres métaboliques<sup>42</sup>. Une augmentation de l'odorat via des modifications au niveau du bulbe olfactif est également constatée, aggravant ainsi cette augmentation de prise alimentaire<sup>43</sup>.

Chez les personnes en surpoids ou obèses, il y aurait une mutation de la *fatty acid amide hydrolase* (FAAH), enzyme responsable de la dégradation de l'EAE. Ainsi, pour ces populations, les taux d'EAE sont plus importants que la normale, entraînant une stimulation importante du centre de contrôle de l'appétit<sup>42</sup>.

Enfin, une inactivation du récepteur CB1 *in vitro* entraîne une diminution de l'insuline et de la leptine circulante, entraînant alors un meilleur métabolisme énergétique<sup>43,44</sup>.

### c. Système nerveux

Le système EC joue un rôle important dans le fonctionnement du cerveau, de la moelle épinière et du système nerveux périphérique. Par exemple, une hyperactivité du système EC entraîne une diminution de la libération de dopamine au niveau des noyaux gris centraux, entraînant les symptômes évocateurs d'une maladie de Parkinson comme la triade parkinsonienne<sup>45</sup>. D'autres pathologies neurologiques pourraient avoir une relation avec le système EC, comme la SEP, l'épilepsie, la maladie d'Alzheimer, la maladie d'Huntington, la sclérose latérale amyotrophique et certaines maladies psychiatriques comme la schizophrénie<sup>46,47</sup>.

#### d. Douleurs et inflammation

Il existe de nombreuses applications en thérapeutique des EC pour le traitement des douleurs. Les agonistes CB1 agissent sur les interneurons nociceptifs de la corne dorsale au niveau de la moelle épinière afin de soulager la douleur. Quant aux agonistes sélectifs CB2, les chercheurs ont mis en évidence une diminution de l'inflammation ainsi qu'une diminution d'une hypersensibilité pouvant provoquer une inflammation, notamment dans les douleurs périphériques et les maladies de la peau<sup>48,49</sup>. Il se pourrait que l'activation des récepteurs CB2 puissent avoir un effet protecteur sur l'inflammation et l'auto-immunité<sup>48,50</sup>.

#### e. Circulation sanguine

L'activation des récepteurs CB1 serait à l'origine d'une vasodilatation et d'une augmentation de la contractilité cardiaque, régulant alors la pression artérielle et améliorant la fonction du ventricule gauche et de l'oreille gauche. Quant aux récepteurs CB2, leur activation permettrait de diminuer l'inflammation des plaques d'athéroscléroses, empêchant alors leur décollement des parois vasculaires et donc limiterait la survenue de thromboses<sup>51</sup>.

#### f. Cancer

Les EC ainsi que les cannabinoïdes issus du cannabis ont montré, pour la grande majorité des cancers, une action anti-inflammatoire, anti-proliférative, anti-invasive, anti-métastatique et pro-apoptotique, aussi bien *in vitro* que *in vivo*. Pour le moment, l'usage thérapeutique du cannabis est limité dans le cadre de douleurs et de nausées liées au cancer, mais d'autres études sont en cours pour évaluer leur potentiel chimiothérapeutique<sup>49,52,53</sup>.

#### g. Système gastro-intestinal

L'activation des récepteurs CB1 réduit la réponse pro-inflammatoire du colon, pouvant être utile dans des maladies auto-immunes telles que la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique. De plus, l'activation par l'AEA des récepteurs CB1, et dans une moindre mesure des récepteurs CB2, réduit la motilité gastro-intestinale et les sécrétions<sup>54</sup>.

#### h. Foie

L'activation des récepteurs CB1 joue un rôle dans la modulation du métabolisme hépatique, notamment la néoglucogenèse<sup>55</sup>, la lipogenèse<sup>56,57</sup> et la synthèse de sels biliaires<sup>58</sup>. Par exemple, leur activation stimule la synthèse d'acide gras au niveau du foie, pouvant causer une stéatose hépatique ou une obésité liée à l'alimentation<sup>56</sup>.

#### i. Système reproducteur

Les récepteurs CB1 sont aussi retrouvés dans les cellules de Leydig chez l'homme, et dans les ovaires et l'utérus chez la femme, mais aussi au niveau du placenta pendant la grossesse et

est nécessaire pour permettre l'implantation du fœtus<sup>59</sup>. De plus, il est nécessaire que le système endocannabinoïde soit fonctionnel pour permettre une bonne spermatogenèse et folliculogénèse. Ce système a donc un impact évident dans la reproduction humaine<sup>60</sup>.

Enfin, une consommation de cannabis de manière chronique a pu mettre en évidence des troubles de l'implantation du fœtus ou de son développement, des cas de fausse couche ainsi que des nourrissons nés prématurément.

#### j. Système squelettique

Les récepteurs CB2 jouent un rôle dans le maintien d'une bonne densité osseuse. Ils sont retrouvés en grand nombre au niveau des ostéocytes, des ostéoclastes et des ostéoblastes. Lors de leur activation, les chercheurs ont observé une reproduction des ostéoblastes ainsi que leur activation, mais aussi une diminution de l'ostéoclastogénèse<sup>61</sup>.

## **B. Modes d'administration et pharmacocinétique**

Il existe plusieurs voies d'administration possible<sup>62</sup> :

- Voie respiratoire : par inhalation de vapeurs de chanvre à l'aide d'un vaporisateur ; ou par inhalation de fumée via la combustion (joint, pipe, bang, narguilé). Cette forme présente l'avantage d'être très rapide d'action (2 à 8min), mais la durée d'action est plus faible que la voie orale (2 à 3h). Lorsque le cannabis est mélangé avec du tabac dans le but d'être fumé, l'utilisateur inhale également les produits de la combustion comme le goudron, le monoxyde de carbone, et d'autres métaux lourds (environ 7000 substances chimiques connues à ce jour dans la fumée de tabac), et ces produits sont délétères pour l'organisme. Ainsi, cela rend ce mode de consommation dangereux et fortement déconseillé (Figure 29).
- Voie orale : sous forme de comprimés de THC ou CBD, ou bien de préparations artisanales (gélules de chanvre, beurre de Marrakech). Son effet est plus durable qu'avec la voie respiratoire mais moins rapide, et le THC est dégradé en un métabolite plus puissant après l'effet de premier passage hépatique (EPPH), passant davantage la barrière hémato-encéphalique.
- Voie sublinguale : sous forme de spray, pour le moment il n'existe que le médicament SATIVEX®. Sur le plan pharmacocinétique il s'agit de la meilleure voie possible car la vitesse d'action est aussi rapide que la voie respiratoire (15min), tout en étant aussi durable que la voie orale (6 à 8h).

Il existe d'autres voies d'administration en cours d'étude :

- Voie oculaire sous forme de collyre
- Voie cutanée sous forme de cataplasme ou patch
- Voie rectale sous forme de suppositoire

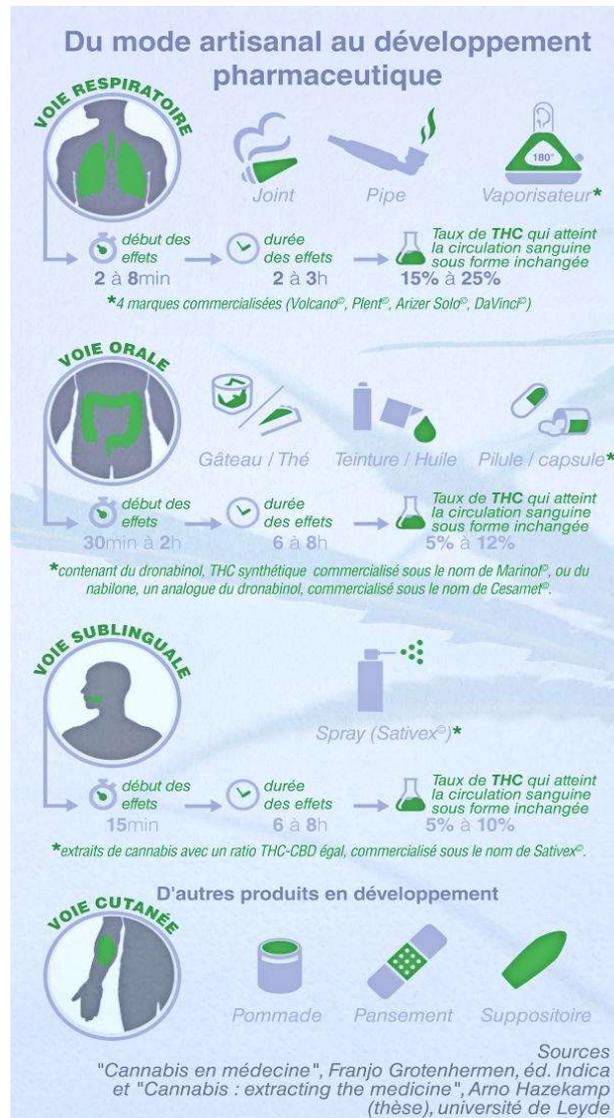


Figure 29 : Différentes voies d'administration possible du cannabis et leur pharmacocinétique respective

Pour aller plus en détail dans la pharmacocinétique du THC<sup>63</sup>, 15 % à 50 % du  $\Delta$ -9-THC sont absorbés après inhalation et passent donc dans le flux sanguin. L'absorption via la barrière alvéolo-capillaire est très rapide du fait du caractère lipophile de la molécule ; on retrouve des concentrations sanguines maximales dans les 7 à 10 minutes suivant le début de l'inhalation.

Au vu de sa lipophilie, le  $\Delta$ -9-THC se distribue rapidement dans les tissus riches en lipides, dont le cerveau. Le  $\Delta$ -9-THC se stocke dans les tissus adipeux, il est donc possible après biopsie de

ces tissus d'en retrouver jusqu'à 4 semaines après la dernière consommation. Le volume de distribution est important (4 à 14 L/kg) ce qui justifie une diminution rapide des concentrations plasmatiques. Cependant, la présence de la lipophilie, de la réabsorption rénale et du cycle entéro-hépatique entraînent des effets prolongés pour l'utilisateur (Figure 30).

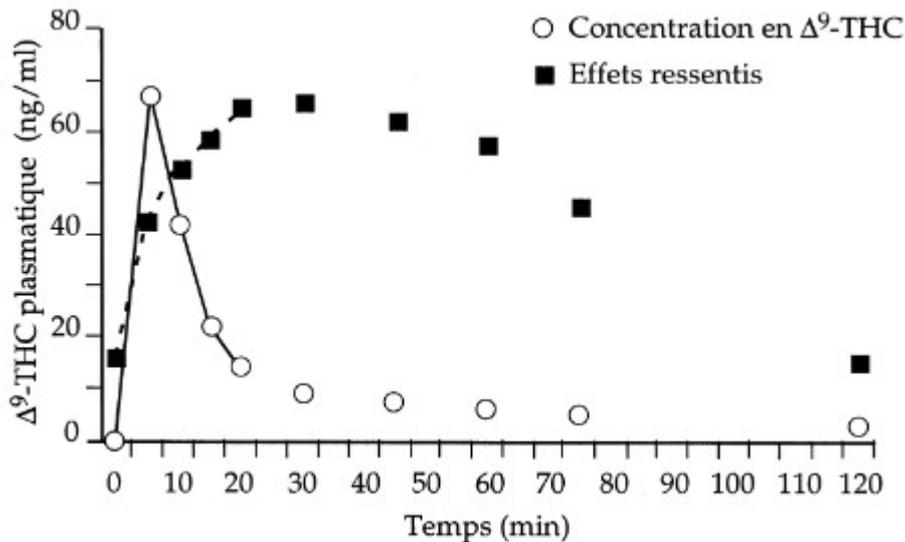


Figure 30 : Concentrations en  $\Delta^9$ -THC et effets physiques et psychiques "ressentis" par le sujet en fonction du temps, après consommation d'un "joint" contenant 9 mg de  $\Delta^9$ -THC

Concernant sa dégradation, le  $\Delta^9$ -THC subit un métabolisme oxydatif conduisant à plusieurs composés :

- Le 11-hydroxy-tétrahydrocannabinol (11-OH  $\Delta^9$ -THC) qui est un métabolite psychoactif, et transporté par l'albumine, alors que le  $\Delta^9$ -THC est transporté par les lipoprotéines, de poids moléculaire plus important. De ce fait, le 11-OH  $\Delta^9$ -THC pénètre plus facilement le cerveau que le  $\Delta^9$ -THC.
- Le 8  $\beta$ -hydroxy- $\Delta^9$ -THC qui est également un métabolite psychoactif mais négligeable au vu de son catabolisme très rapide.
- Le 8-  $\beta$ ,11-dihydroxy- $\Delta^9$ -THC et le 8- $\alpha$ -hydroxy- $\Delta^9$ -THC, deux composés hydroxylés non psychoactifs.
- Le 11-nor-9-carboxy- $\Delta^9$ -THC (métabolite acide,  $\Delta^9$ -THC-COOH), qui est obtenu après oxydation du 11-OH  $\Delta^9$ -THC qui ne possèdent aucune activité pharmacologique (Figure 31).

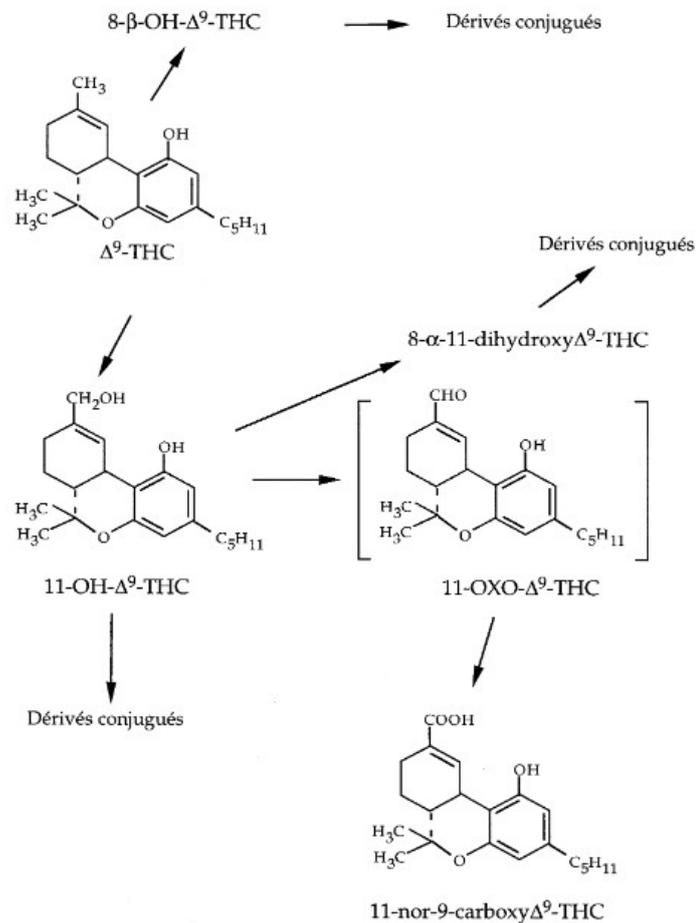


Figure 31 : Principales voies métaboliques du Δ-9-THC

Enfin, l'élimination des cannabinoïdes s'effectue par différentes voies, notamment rénale, digestive et sudorale. Environ 15 % à 30 % du Δ-9-THC sanguin sont éliminés dans les urines sous forme de Δ-9-THC-COOH, alors que 30 % à 65 % le sont par les selles. Au vu de sa forte diffusion tissulaire, le Δ-9-THC est éliminé lentement dans les urines. Sa demi-vie est longue : elle est comprise entre 44 h et 60 h. Chez des consommateurs réguliers, il est possible de retrouver du Δ-9-THC-COOH dans les urines 27 jours après la dernière consommation.

Du fait de sa forte lipophilie, il existe un fort passage placentaire, on peut donc retrouver du Δ-9-THC au niveau de la circulation sanguine fœtale chez une consommatrice de cannabis.

Enfin, Lemberger et ses collaborateurs<sup>64,65</sup> ont pu démontrer que les utilisateurs réguliers de cannabis étaient capables de métaboliser plus rapidement le  $\Delta$ -9-THC qu'un utilisateur n'ayant jamais consommé auparavant.

## IV. Toxicologie

### A. Effets à court terme<sup>66</sup>

Les effets délétères de la consommation de cannabis proviennent essentiellement du THC, molécule responsable de troubles psychiatriques, mais aussi des produits de combustion. De ce fait, l'intoxication cannabique aiguë est responsable d'une ivresse légère, d'euphorie, d'une perception de son environnement altérée, de fous rires incessants, et peut même avoir une action onirogène, associé à une somnolence, symptômes que recherchent habituellement le consommateur. Des troubles neuropsychiques importants peuvent survenir en cas d'augmentation croissante des doses absorbées : idées paranoïaques, hallucinations, une hyper-émotivité, illusions, dépersonnalisation, anxiété, euphorie fantaisiste.

Au niveau cardiovasculaires, on retrouvera une tachycardie voire des palpitations ainsi qu'une vasodilatation périphérique pouvant être responsable d'hypotension orthostatique, d'hyperhidration et de céphalées.

Au niveau bronchopulmonaire, on observe une action bronchodilatatrice immédiate et transitoire lorsque le cannabis est fumé, aussi bien chez le patient sain que chez l'asthmatique, via une action parasympatholytique périphérique. Cependant, le THC et les produits de combustion tels que le goudron entraîne une hyper-réactivité bronchique secondaire, responsable d'une toux.

On peut aussi noter des effets oculaires tels qu'une hyperhémie conjonctivale (yeux rouges) suite à une vasodilatation périphérique, une mydriase peut également apparaître suite à une ingestion importante de cannabis. L'effet parasympatholytique évoqué précédemment peut entraîner également une sécheresse buccale et une diminution du péristaltisme intestinal.

Ces symptômes régressent dans les heures qui suivent l'arrêt de la consommation.

## B. Effets d'une consommation chronique<sup>67,68</sup>

### 1. Troubles psychiques

#### a. Addiction au cannabis

Afin de diagnostiquer une addiction au cannabis, les psychiatres utilisent une échelle appelée le DSM-5 (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux) permettant d'évaluer le niveau d'addiction à une substance. Les critères diagnostiques permettant d'évaluer le niveau de sévérité de l'addiction sont les suivants :

- Mode problématique d'utilisation du cannabis conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance qui sont cliniquement significatives, comme en témoignent au moins 2 des éléments suivants survenant dans une période de 12 mois :
  - Le cannabis est souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus longue que prévu.
  - Il y a un désir persistant de diminuer ou de contrôler l'utilisation du cannabis ou des efforts infructueux pour diminuer ou contrôler l'utilisation.
  - Beaucoup de temps est consacré à des activités nécessaires pour obtenir du cannabis, utiliser le cannabis et récupérer de ses effets.
  - Forte envie, désir ou besoin de consommer du cannabis.
  - L'usage du cannabis a pour conséquence des manquements récurrents à des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison.
  - Poursuite de l'utilisation du cannabis malgré des problèmes sociaux ou interpersonnels, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets du cannabis.
  - Des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'usage du cannabis.
  - Usage récurrent du cannabis dans des situations où c'est physiquement dangereux.
  - L'usage du cannabis est poursuivi bien que la personne soit consciente d'avoir un problème physique ou psychologique persistant ou récurrent qui est susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par le cannabis.
  - Tolérance, telle que définie par l'un des éléments suivants :
    - ✓ Besoin de quantités notablement plus grandes de cannabis pour obtenir une intoxication ou l'effet souhaité.
    - ✓ Effet notablement diminué avec l'utilisation continue de la même quantité de cannabis.
  - Sevrage, tel que manifesté par un des éléments suivants :
    - ✓ Le syndrome de sevrage caractéristique du cannabis.

- ✓ Le cannabis (ou une substance proche) est pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

Le niveau de sévérité est le suivant :

- Léger : présence de 2-3 symptômes
- Modéré : présence de 4-5 symptômes
- Sévère : plus de 6 symptômes

Cette addiction se développe lorsqu'il y a une consommation excessive et chronique de cannabis ; de plus, l'association avec du tabac contribue davantage à cette addiction.

Les symptômes psychiques du cannabis dus à une consommation chronique sont également réversibles après un arrêt prolongé de la drogue, au moins 20 jours après la dernière prise<sup>67</sup>.

#### b. Syndrome de manque

Les utilisateurs ayant développé une addiction peuvent subir un syndrome de manque en absence de consommation de la drogue pour laquelle ils sont dépendants. Cela se manifeste par des symptômes psychiques tels qu'une irritabilité, de la colère, de la nervosité, de l'anxiété, de l'insomnie, une diminution de l'appétit, de la dépression, et de l'agitation, mais l'on retrouve aussi des symptômes physiques comme des douleurs à l'estomac, des tremblements, une transpiration excessive, de la fièvre, des frissons, ou encore des maux de tête. Ce syndrome de manque est un vrai problème pour la personne qui le vit car les activités normales quotidiennes ne peuvent être exécutées correctement, l'utilisateur étant toujours en recherche de la drogue pour éviter de revivre cette expérience.

#### c. Syndrome amotivationnel

Les utilisateurs chroniques de cannabis peuvent avoir de grandes difficultés de motivation, notamment pour les tâches quotidiennes (faire le ménage, faire les courses), pour aller travailler, mais aussi pour prendre soin de soi-même (se laver, se couper les cheveux, etc...), ce qui peut poser un réel problème social pour l'individu. L'individu se sent même « déconnecté » de la réalité, comme observateur de lui-même, a l'impression qu'il ne contrôle plus son corps ni son esprit, il peut même ressentir l'impression de vivre dans un rêve, ou même vivre comme un automate.

#### d. Lien entre cannabis et d'autres maladies psychiatriques

L'usage de cannabis peut aggraver certaines maladies psychiatriques, comme les psychoses, la schizophrénie, l'anxiété, la dépression ou encore les troubles bipolaires<sup>68</sup>. Il est possible aussi que, chez des personnes n'ayant pas de troubles psychiatriques avant la première consommation de cannabis, un usage prolongé et donc une accumulation des symptômes dus à un usage chronique peut donner naissance à un état psychotique.

#### e. Troubles cognitifs

La consommation de cannabis, notamment lorsqu'elle est chronique, peut engendrer des troubles cognitifs importants comme des troubles de la mémoire, de l'attention et des fonctions exécutives<sup>68</sup>.

Il a été démontré que plus la consommation de cannabis est précoce, plus les troubles neurocognitifs sont importants et durables, et ne peuvent s'atténuer qu'après une durée importante de sevrage (plus d'un mois). Si la consommation chronique a démarré dès l'adolescence, l'individu peut même souffrir de séquelles neurocognitives, sans retour à la normale possible.

## 2. Troubles somatiques

#### a. Troubles oraux

Ces troubles sont plutôt dus à la présence de nicotine, on peut retrouver des gonflements de la gencive voire des stomatites.

#### b. Troubles digestifs

Il a été démontré qu'un usage chronique de cannabis chez des patients souffrant d'une hépatite C pouvait induire le développement d'une fibrose hépatique<sup>68</sup>. De plus, une consommation chronique de cannabis peut être responsable du syndrome d'hyperémèse cannabique ; ces consommateurs souffrent de nausées et de vomissements apparaissant de manière cyclique, seul l'usage de douches chaudes ou de bains chauds permettraient de diminuer ces symptômes<sup>68</sup>.

#### c. Troubles respiratoires

La consommation de cannabis associé ou non à du tabac est responsable de nombreux problèmes pulmonaires ; on peut retrouver notamment de la toux, des sifflements, une dyspnée, une pharyngite, une augmentation de la raucité de la voix et une aggravation d'un asthme existant<sup>68</sup>. Cette association étant délétère pour les cellules pulmonaires, ces utilisateurs sont très souvent atteints par une Maladie Pulmonaire Obstructive Chronique (MPOC), c'est-à-dire une inflammation des alvéoles pulmonaires et une augmentation du phlegme au sein des bronches, diminuant considérablement le transfert d'oxygène ce qui rend la respiration de plus en plus difficile. Ces personnes sont alors souvent atteintes de bronchite chronique.

#### d. Troubles cardiovasculaires

Il a été prouvé qu'il existait un risque d'infarctus du myocarde et d'arythmies selon la consommation de cannabis, et que ce risque était dose-dépendant<sup>68</sup>. Les effets d'une

exposition de cannabis sur le système cardiovasculaire sont complexes et nombreux : l'activité du ventricule gauche est diminuée ce qui réduit la fraction d'éjection, une augmentation de la carboxyhémoglobine entraînant alors une hypoxie du myocarde, un risque accru de pathologies coronariennes, une augmentation des troubles du rythme ainsi qu'un risque d'hypotension orthostatique. Il semblerait également que l'association du cannabis avec du tabac soit responsable de pathologies artérielles.

#### e. Troubles cutanéomuqueux

Les troubles cutanéomuqueux les plus fréquents sont les conjonctivites, dues à la congestion des vaisseaux sanguins de la conjonctive<sup>68</sup>. Il peut y avoir aussi des réactions inflammatoires au niveau de la lèvre, des urticaires de contact, un prurit généralisé et des réactions allergiques de type 1.

#### f. Troubles métaboliques

Une consommation chronique de cannabis est également associée à une adiposité viscérale mais aussi une résistance à l'insuline au niveau des tissus adipeux<sup>68</sup>. En revanche il n'a pas été associé à une stéatose hépatique, une insensibilité à l'insuline, une intolérance au glucose ou une diminution de l'efficacité des cellules bêta-pancréatiques.

#### g. Complications gynécologiques et obstétriques

Il existe de nombreux troubles de la reproduction chez les personnes ayant une consommation chronique de cannabis<sup>68</sup> : chez les femmes, on retrouve des troubles du cycle menstruel, une suppression de l'ovogenèse, une déficience de l'implantation et du développement de l'embryon ; chez l'homme, des troubles de l'éjaculation, une réduction de la quantité de spermatozoïdes ainsi que leur motilité, et une diminution de la libido ainsi qu'une impuissance.

Si la consommation se fait pendant la grossesse, il peut y avoir des conséquences pour le nouveau-né comme des troubles de la fonction neurocomportementale et cognitive ou un poids faible à la naissance. L'association avec du tabac majore ces risques et peut même en entraîner d'autres tout aussi importants.

#### h. Cancer

La consommation de cannabis serait à l'origine d'une survenue accrue de cancer du nasopharynx, indépendamment de la consommation de tabac<sup>68</sup>. S'il y a association de cannabis et de tabac, on retrouve alors une augmentation de la fréquence de cancer de poumon.

## V. Législation

### A. En France

Actuellement, le cannabis est un produit stupéfiant en France, et sa culture ainsi que sa commercialisation sont strictement prohibées. D'après l'article R5132-86 du Code de la Santé Publique<sup>69</sup> : « Sont interdits la production, la fabrication, le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition ou l'emploi du cannabis, de sa plante ou de sa résine, et des tétrahydrocannabinols, à l'exception du delta 9-tétrahydrocannabinol, de leurs esters, éthers et de ses sels ». En outre, il existe des dérogations concernant les molécules sus-citées pouvant être accordées à des fins de recherche par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

En revanche, il est possible, sur proposition du directeur générale de l'agence ou par arrêté des ministres chargés de l'agriculture, des douanes, de l'industrie et de la santé d'approuver la culture, l'importation ou l'exportation de variétés dépourvues de propriétés stupéfiantes.

De plus, il n'est pas non plus interdit d'utiliser les produits cités précédemment lorsqu'il s'agit de fabrication, de transport, d'importation, d'exportation, de détention, d'offre, de cession, d'acquisition ou d'emploi de spécialités pharmaceutiques et faisant l'objet d'une autorisation de mise sur le marché délivrée en France comme le SATIVEX®.

D'après l'article L3421-1 du Code de la Santé Publique<sup>70</sup>, l'usage illicite d'une substance classée comme stupéfiante peut être puni d'un an d'emprisonnement et de 3750 euros d'amende. Il peut également être demandé à la personne coupable d'un tel délit de suivre un stage de sensibilisation aux dangers de l'usage de produits stupéfiants. Enfin, si l'usage est constaté dans l'exercice d'une profession mettant en cause la sécurité d'un transport, les peines sont portées à cinq ans d'emprisonnement et à 75 000 euros d'amende. A noter que selon la quantité saisie par les forces de l'ordre, le simple usager peut être assimilé à un trafiquant et peut donc encourir la peine.

Enfin, l'article 222-37 du Code Pénal<sup>71</sup>, « le transport, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition ou l'emploi illicites de stupéfiants sont punis de dix ans d'emprisonnement et de 7 500 000 euros d'amende ».

En juin 2013, Marisol Touraine, la ministre de la Santé de l'époque ainsi que Jean-Marc Ayrault, 1<sup>er</sup> ministre, autorisent la mise sur le marché de spécialités pharmaceutiques à base de cannabis ou de ses dérivés.

En mai 2017, Gérard Collomb, ministre de l'intérieur, souhaite lancer une réforme visant à « contraventionnaliser » la détention ou l'usage de petite quantité de cannabis, plutôt que de passer par un procès et un éventuel emprisonnement, idée initialement émise par Emmanuel Valls. A ce jour, rien n'a été voté.

Enfin, en janvier 2019, l'ANSM décide de lancer une expérimentation sur l'usage thérapeutique du cannabis, tout en restreignant les conditions d'usage aux « douleurs réfractaires » aux thérapies déjà disponibles sur le marché, pour les patients atteints de cancer, du SIDA ou de sclérose en plaques.

Concrètement, en France, il reste possible d'utiliser du cannabis à des fins industrielles ou commerciales<sup>72</sup> si :

- Les variétés de chanvre sont les suivantes<sup>73</sup> : Carmagnola, C.S., Delta-Llosa, Delta-405, Dioïca 88, Fedora 17, Fedora 19, Fedrina 74, Felina, 32, Felina 34, Ferimon, Fibranova, Fibrimon 56, Fibror 79, Futura, Futura 75, Epsilon 68, Santhica 23, Santhica 27, Uso 31, Santhica 70, Earlina 8 FC
- La teneur en delta 9-tétrahydrocannabinol des variétés de *Cannabis sativa L.* ne dépasse pas 0,2%
- Seules les graines et les fibres sont utilisées (les fleurs étant quant à elles interdites).

Les produits finis à base de cannabidiol (CBD) sont en revanche autorisés, tant que ce produit ne contient pas plus de 0,2% de THC. Ainsi, l'usage de CBD sous forme de e-liquide pour les cigarettes électroniques se développe, notamment par les personnes atteintes de maladies chroniques dans le cadre de douleurs rebelles<sup>74</sup>, le gouvernement surveille cet usage de près au vu du peu de recul scientifique sur cette utilisation.

Depuis le 10 septembre 2018, un Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) a été créé par l'ANSM, afin d'évaluer la pertinence et la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France<sup>75</sup>. Ce comité a pour but d'analyser les expériences d'autres pays l'ayant déjà adopté et de faire un état des lieux de la réglementation nationale et internationale sur le sujet. Après de multiples réunions, le CSST estime qu'il est pertinent d'autoriser l'usage du cannabis (à l'exception des spécialités pharmaceutiques disposant d'une AMM ou d'une ATU) à visée thérapeutique pour les patients dans certaines situations cliniques et en cas de soulagement insuffisant ou d'une mauvaise tolérance des thérapeutiques accessibles. Cet usage peut être envisagé en complément ou en remplacement de certaines thérapeutiques comme les douleurs réfractaires aux thérapies accessibles, dans certaines formes d'épilepsies sévères et pharmacorésistantes, dans le cadre

des soins de support en oncologie, dans les situations palliatives ainsi que dans la spasticité douloureuse de la SEP. De plus, ce CSST souhaiterait qu'un suivi des patients ainsi traités soit mis en place sous forme d'un registre national pour assurer une évaluation de son bénéfice/risque, qu'une évaluation des effets indésirables soit régulièrement faite par les réseaux de pharmacovigilance et d'addictovigilance, et que la recherche soit favorisée.

Pour que ces propositions soient appliquées, il faut bien entendu qu'il y ait une évolution de la législation du cannabis en France.

Enfin, ce CSST insiste sur le fait que la voie d'administration fumée soit exclue compte tenu des risques qu'elle peut entraîner pour la santé. Les voies d'administrations possibles seront émises dans un prochain communiqué.

## **B. En Europe et dans le monde**

En Europe, le taux de THC autorisé pour cultiver des semences de chanvre doit être inférieur ou égal à 0,3%, d'après l'article 5 bis du règlement (CE) n° 1251/1999. Le cannabis, sa résine et le THC sont inscrits au tableau IV et peuvent donc faire l'objet de mesures de contrôle applicables aux stupéfiants du tableau I <sup>76</sup>. De plus, la convention contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes de 1988 encadre et autorise l'administration de cannabis à usage médical, mais réprime le fait de s'en procurer et d'en détenir, même pour l'usage personnel.

Il existe une grande disparité dans le monde concernant la législation du cannabis<sup>77</sup> (Figure 32), étant donné son usage très majoritairement récréatif.

Pour aller plus en détail<sup>78</sup>, certains pays ont légalisé le cannabis comme l'Uruguay depuis 2013, le Canada en 2018, 8 états des Etats-Unis (le Colorado, l'Oregon, l'Alaska, l'Etat de Washington, la Californie, l'Arizona, le Nevada et le Massachussets). L'usage thérapeutique mais aussi l'usage récréatif sont autorisés dans ces pays.

D'autres pays ont dépénalisé le cannabis, son usage est alors autorisé mais tout de même plus

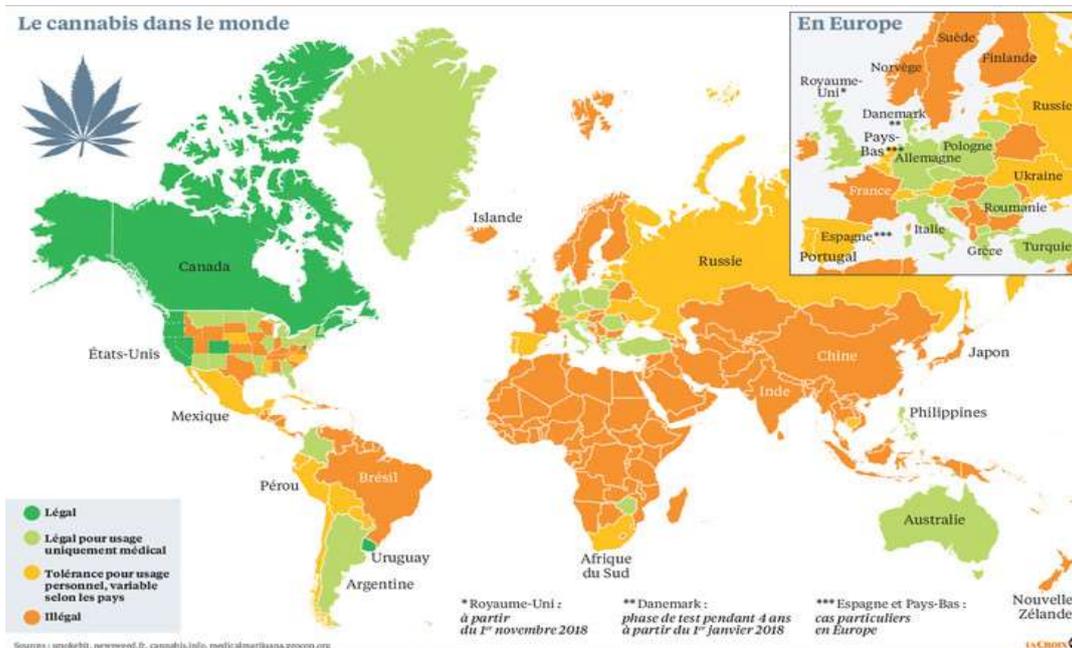


Figure 32 : Légalisation du cannabis dans le monde en 2018

ou moins réglementé. Aux Pays-Bas, il est possible de consommer du cannabis dans des coffee-shop, mais ces derniers ne doivent pas détenir plus de 500 g de cannabis et ne pas vendre plus de 5 g par personne. En Allemagne, du cannabis peut être vendu en pharmacie et prescrit sur ordonnance dans un but thérapeutique, il est légal d'en posséder sur soi jusqu'à 15 g selon les régions. La Belgique, l'Espagne, l'Italie et Portugal autorisent le port d'une faible quantité de cannabis.

# Partie 3 : Intérêt thérapeutique des cannabinoïdes dans la sclérose en plaques

## I. Focus sur le SATIVEX®

Le SATIVEX est le premier médicament à base de cannabis ayant obtenu une AMM en France en 2014<sup>79</sup>. Ce médicament a obtenu son AMM pour l'indication suivante : « Traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une sclérose en plaques (SEP) chez des patients adultes n'ayant pas suffisamment répondu à d'autres traitements antispastiques et chez qui une amélioration cliniquement significative de ces symptômes a été démontrée pendant un traitement initial ». De plus, l'évaluation du SMR et de l'ASMR ont été jugés par le biais de 3 études cliniques de phase III : GWMS 0106, GWCL 0403 et GWSP 0604, études randomisées en double aveugle en contrôlée versus placebo. A noter que lors de ces trois études, la grande majorité des patients poursuivaient leur traitement antispastique conventionnel (baclofène, tizanidine, benzodiazépines...).

L'étude GWMS 0106 compte 184 patients, dont 120 sous SATIVEX® et 64 sous placebo. Le critère principal était la variation du score de spasticité moyen calculé sur 7 jours à 6 semaines de traitement par rapport au score moyen calculé sur 7 jours initial. Les scores ont été recueillis via une Echelle d'Evaluation Numérique de 11 points (EEN-11). L'hypothèse était d'obtenir une différence de 1 point sur cette échelle. Parmi les critères secondaires on observera s'il y a des améliorations sur l'échelle d'Ashworth modifiée, sur l'échelle ordinaire de la fréquence des spasmes (score de 0 à 4), sur l'index de motricité, si le pourcentage de répondeurs est plus élevé que prévu (diminutions du score EEN-11  $\geq 30\%$  et  $\geq 50\%$ ) et enfin l'impression globale de changement du patient (score de 1 à 7).

Les résultats concernant le critère principal étaient significatifs (40% de répondeurs dans le groupe SATIVEX® versus 21,9% dans le groupe placebo,  $p = 0,014$ ). Il n'y a pas de résultats significatifs concernant les critères secondaires.

L'étude GWCL 0403 concerne 337 patients dont 167 patient dans le groupe SATIVEX® et 170 patients dans le groupe placebo. Le critère principal était la variation du score de spasticité moyen calculé sur 7 jours à 6 semaines de traitement par rapport au score moyen calculé sur 7 jours initial. Les scores ont été recueillis via une EEN-11. L'hypothèse était d'obtenir une

différence de 0,75 point sur cette échelle. Parmi les critères secondaires on recherche une amélioration du pourcentage de répondeurs (diminutions du score EEN-11  $\geq 30\%$  et  $\geq 50\%$ ), une amélioration sur l'échelle d'Ashworth modifiée, une impression globale de changement de l'aidant évalué sur un score de 1 à 7, une amélioration du temps de marche sur 10 mètres et une amélioration de l'index de Barthel (index permettant d'évaluer l'autonomie d'une personne).

Les résultats n'ont pas montré de résultats significatifs, ni sur le critère principal, ni sur les critères secondaires.

En revanche, l'analyse groupée des deux études montrent une amélioration significative sur les scores de spasticité entre le produit et le placebo ( $p = 0,027$ ). Les pourcentages de répondeurs sont en faveur des patients sous SATIVEX® versus placebo (35% versus 24%,  $p = 0,015$ ).

Enfin, l'étude GWSP 0604 a recruté 241 patients dont 124 étaient destinés au groupe SATIVEX® et 117 patients au groupe placebo. Le critère principal était la variation du score de spasticité moyen calculé sur 7 jours à 16 semaines de traitement par rapport au score moyen calculé sur 7 jours initial. Les scores ont été recueillis via une EEN-11. L'hypothèse était d'obtenir une différence de 0,75 point sur cette échelle. Dans les critères secondaires on cherchait à obtenir une amélioration du pourcentage de répondeurs (diminutions du score EEN-11  $\geq 30\%$  et  $\geq 50\%$ ), une amélioration sur l'échelle modifiée d'Ashworth, une amélioration de la motricité d'après un index, une amélioration de l'impression globale de changement du patient, du médecin et de l'aidant sur un score de 1 à 7, une amélioration de la qualité de sommeil, une amélioration du temps de marche sur 10 mètres et une amélioration de l'index de Barthel.

Concernant les résultats, l'amélioration de la spasticité est très significative ( $p = 0,0002$ ) dans le groupe SATIVEX® versus placebo, et le pourcentage de répondeurs ayant eu une diminution de 30% ou plus de leur spasmes dans le groupe SATIVEX® est de 74% contre 51% dans le groupe placebo ( $p = 0,0003$ ). De plus, il y a une amélioration significative de l'impression globale de changement du patient ainsi que du médecin dans le groupe SATIVEX® versus placebo. Les autres critères secondaires n'ont pas démontré de résultats satisfaisants.

Concernant les effets indésirables survenus sous SATIVEX® à une fréquence supérieure observée sous placebo, on rapporte principalement :

- Vertiges (6,5% vs 2,0%) et vision trouble (1,9% vs 0,4%)
- Troubles gastro-intestinaux tels que de la sécheresse buccale, nausées, diarrhée, constipation

- Troubles généraux tels que de la fatigue, asthénie, sensations d'ivresse, chute, anorexie, augmentation de l'appétit
- Troubles neuropsychiques tels que des étourdissements, somnolence, troubles de l'attention, dysgueusie, troubles de l'équilibre, dysarthrie, léthargie, troubles de la mémoire, euphorie, dissociation

Les évènements indésirables les plus sévères et les plus fréquemment rapportés dans le groupe SATIVEX® versus placebo ont été des étourdissements et de l'asthénie.

Au vu des résultats des études cliniques, sa place dans la stratégie thérapeutique est définie comme étant un traitement d'appoint chez des patients insuffisamment soulagés par un traitement anti-spastique optimal, et son traitement ne doit pas être poursuivi au-delà de 4 semaines si la réponse clinique est jugée insuffisante.

De plus, le rapport bénéfice/risques de cette spécialité est jugée comme modeste dans l'indication. Par conséquent, la Commission considère que son SMR est **faible** dans l'indication de l'AMM, et bénéficie alors d'un taux de remboursement de 15% par la Sécurité Sociale. Quant à l'ASMR, elle est considérée comme **inexistante** dans le traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une SEP.

Afin de mieux comprendre l'intérêt des cannabinoïdes dans la SEP, nous allons voir dans un premier temps leurs indications dans d'autres pathologies où ces molécules ont démontré une certaine efficacité, puis nous aborderons dans un deuxième temps leur rôle dans la prise en charge de la SEP.

## II. Indications potentielles du cannabis thérapeutique

Nous allons aborder ici les différentes indications des différents cannabinoïdes<sup>80</sup> :

### A. Epilepsie

Concernant les épilepsies, il semblerait que le CBD soit la molécule privilégiée pour traiter les épilepsies graves comme le syndrome de Dravet ou le syndrome de Lennox-Gastaut<sup>81</sup>, résistantes aux traitements antiépileptiques conventionnels. C'est d'ailleurs pour cela qu'a été commercialisé l'EPIDIOLEX®, la solution buvable de CBD utilisée notamment chez les enfants atteints du syndrome de Dravet. Une étude de Devinsky *et al.*<sup>82</sup> de 2016 a montré des résultats très prometteurs et significatifs sur la réduction des crises épileptiques sur la base d'une dose de 20 mg/kg/jour de CBD, pouvant aller d'une diminution de 50% à 100% de la fréquence de ces crises, combiné à une tolérance du CBD très acceptable.

Il y a donc un intérêt très particulier à porter au CBD, cannabinoïde dénué d'effets psychotropes, dans le cadre d'épilepsies pédiatriques graves.

## B. Nausées et vomissements dus à la chimiothérapie anticancéreuse

De nombreuses études ont cherché à mettre en évidence une amélioration des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie anticancéreuse, ainsi que l'effet orexigène du THC<sup>83</sup>. C'est l'activation du récepteur CB1 qui serait à l'origine de l'effet antiémétique, cet effet serait efficace sur les nausées aiguës suite à la prise du traitement anticancéreux ou bien dans les nausées d'anticipation. On y retrouve comme ligands l'AEA (ligand endogène) ou encore le THC (ligand exogène). Darmani *et al.*<sup>84,85</sup> ont pu mettre en évidence sur des musaraignes une diminution de l'effet émétisant du cisplatine, du SR141716 et d'agonistes D2-D3 après administration de THC et activation des récepteurs CB1. Kwiatkowska *et al.*<sup>86</sup> ont aussi pu mettre en évidence une action anti-émétique du THC sur les nausées liées au cisplatine et au LiCl- via activation des récepteurs CB1. Kwiatkowska *et al.*<sup>86</sup> ont aussi démontré une action anti-émétique du CBD à des doses faibles sur les nausées induites par le cisplatine, la nicotine ou le LiCl-, mais de fortes concentrations exacerbent les symptômes.

Concernant les données cliniques, Meiri *et al.* ont comparé en 2007 l'efficacité du dronabinol versus ondansétron sur des nausées et vomissements induits par des traitements anticancéreux. Le dronabinol a présenté un soulagement sur ces nausées similaire à celui de l'ondansétron, mais les deux associés n'ont pas démontré une augmentation de l'efficacité.

Des études ont été réalisées dans le domaine de l'oncologie pédiatrique, notamment l'étude de Abrahamov *et al.*<sup>87</sup> portant sur des enfants atteints de cancer du sang sévère. Une dose de  $\Delta$ -8-THC, isomère moins psychoactif que le  $\Delta$ -9-THC, leur était administrée 2 heures avant la chimiothérapie et toutes les 6 heures suivant la chimiothérapie pendant les 24 prochaines heures, à raison de 18 mg/m<sup>2</sup> de  $\Delta$ -8-THC. La majorité des enfants n'ont pas montré d'effets secondaires tout en étant soulagés de ces nausées. Seuls deux enfants ont montré des signes d'euphorie et d'extrême irritabilité.

Elder *et al.*<sup>88</sup> ont expérimenté l'administration journalière de dronabinol à des doses de 2,5 mg/m<sup>2</sup> toutes les 6 heures sur 66 enfants atteints de cancer importants (leucémie et sarcomes), dans le cadre de nausées et vomissements induits par de la chimiothérapie anticancéreuse à moyen et haut risque. 60% des patients ont été considérés comme ayant eu une « bonne » réponse au traitement par dronabinol, il y aurait donc un intérêt thérapeutique pour cette catégorie de population, même si les auteurs insistent sur l'importance de nouvelles études « crossover ».

Enfin, Polito *et al.*<sup>89</sup> ont démontré la faible efficacité de la nabilone par voie orale en association à d'autres traitements antiémétiques dans le cadre de divers cancers chez des enfants de moins de 18 ans. De plus, certains effets indésirables étaient clairement imputables à la nabilone, comme les vertiges et la somnolence, bien que ces effets indésirables restent bénins.

Il y a donc un intérêt thérapeutique à utiliser des composés dérivés du THC pour les nausées et vomissements dus à la chimiothérapie anticancéreuse, comme alternative aux médicaments déjà existants (sétrons, cortisone à forte dose), et d'autant plus pour la population pédiatrique étant donné les faibles effets indésirables que le THC à faible dose peut entraîner.

## C. Cancers

### 1. **Cancer du cerveau**

Les cannabinoïdes ont démontré une activité anti-tumorale dans le cancer du cerveau<sup>90</sup>, car l'AEA inhiberait *in vitro* la prolifération de plusieurs cellules du gliome. Il y aurait une diminution de la migration et de l'invasion de ces cellules<sup>91,92</sup>. En plus de l'AEA, le 2-AG et les autres endocannabinoïdes réduiraient la prolifération des cellules du gliome<sup>93,94</sup>. Enfin, Le CBD et le  $\Delta$ -9-THC, administrés seul ou en association, auraient démontré une activité anti-proliférative sur plusieurs lignées de cellules de gliome, induisant alors une apoptose, avec la participation des récepteurs CB2<sup>95,96</sup>.

### 2. **Cancer du sein**

L'expression des EC a été retrouvée altérée dans des cas de cancer du sein, et l'expression des récepteurs CB2 augmentée. Dans 90% des cancers du sein HER-2 positif, les récepteurs CB2 ont été retrouvés surexprimés<sup>97</sup>. L'AEA, le 2-AG et les autres endocannabinoïdes ont pu également inhiber *in vitro* la prolifération des cellules cancéreuses via les récepteurs CB1<sup>98,99</sup>. Plusieurs phytocannabinoïdes (incluant le  $\Delta$ -9-THC et le CBD) et certains cannabinoïdes synthétiques (comme le WIN-55,212-2 et le JW-133) ont aussi montré une activité anti-proliférative via les récepteurs aux cannabinoïdes<sup>100,101</sup>.

## D. Maladie de Parkinson

Les cannabinoïdes intéressent également les chercheurs dans le cadre de la maladie de Parkinson. En effet, l'étude de Carroll *et al.*<sup>102</sup> a pu mettre en évidence une légère augmentation du *Mini-Mental State Examination* (MMSE) ou test de Folstein, test qui permet d'évaluer les fonctions cognitives et les capacités mnésiques d'une personne, après administration de Cannador (capsule de 2,5 mg de  $\Delta$ -9-THC et de 1,25 mg de CBD) à raison de 0,25 mg/kg maximum de THC par jour en deux prises journalières.

De plus, deux autres études<sup>103,104</sup> ont démontré une diminution des psychoses chez ces patients parkinsoniens, ainsi qu'une meilleure qualité de sommeil lors d'une prise continue de CBD.

Il y a alors un potentiel thérapeutique pour le CBD dans cette maladie, bien que les deux dernières études soient respectivement une étude ouverte et une étude cas-témoin. D'autres études plus contrôlées sont nécessaires pour valider ces données.

### **III. Etudes sur le cannabis thérapeutique dans la SEP**

#### **A. Spasticité**

Il existe de nombreuses études tentant d'évaluer l'effet des cannabinoïdes sur la spasticité de certaines maladies, comme la SEP, des lésions de la moelle épinière, la sclérose latérale amyotrophique ou encore suite à un accident vasculaire cérébral. Le mécanisme retenu serait l'activation des récepteurs CB1 au niveau présynaptique, ce qui entraîne alors une diminution de la libération de glutamate au niveau synaptique, diminuant donc la transmission glutamatergique, chez l'animal (Figure 33).

Les cannabinoïdes antagonistes aggraverait la spasticité chez l'animal après activation sur leur récepteur, suggérant alors que le système EC aurait un rôle dans le contrôle de la tonicité des muscles<sup>105</sup>, alors que les agonistes des récepteurs CB1 réduiraient la spasticité<sup>106</sup>. Chez la souris, une administration d'agonistes CB1 et CB2 n'a pas démontré une grande efficacité quand il y avait un manque de récepteurs au CB1<sup>107</sup>. Le cannabinoïde le plus enclin à diminuer la spasticité dans des modèles humains et animaux serait le  $\Delta$ -9-THC<sup>106,108</sup>.

Les principaux critères d'évaluation de la spasticité chez ces personnes atteintes de SEP étaient les suivants :

- L'échelle d'Ashworth, ou l'échelle modifiée d'Ashworth, qui est une échelle scientifique qui se base sur l'évaluation de la résistance à l'étirement lors d'un mouvement passif. Elle a été modifiée en 1987 par Bohannon et Smith pour différencier la spasticité légère et la spasticité modérée.
- La Multiple Sclerosis Spasticity Scale (MSSS-88), échelle plus récente et plus fiable que l'échelle modifiée d'Ashworth<sup>109</sup>.
- Une échelle numérique de mesure de la spasticité évaluée par les patients eux-mêmes, échelle plus subjective et donc moins scientifique.

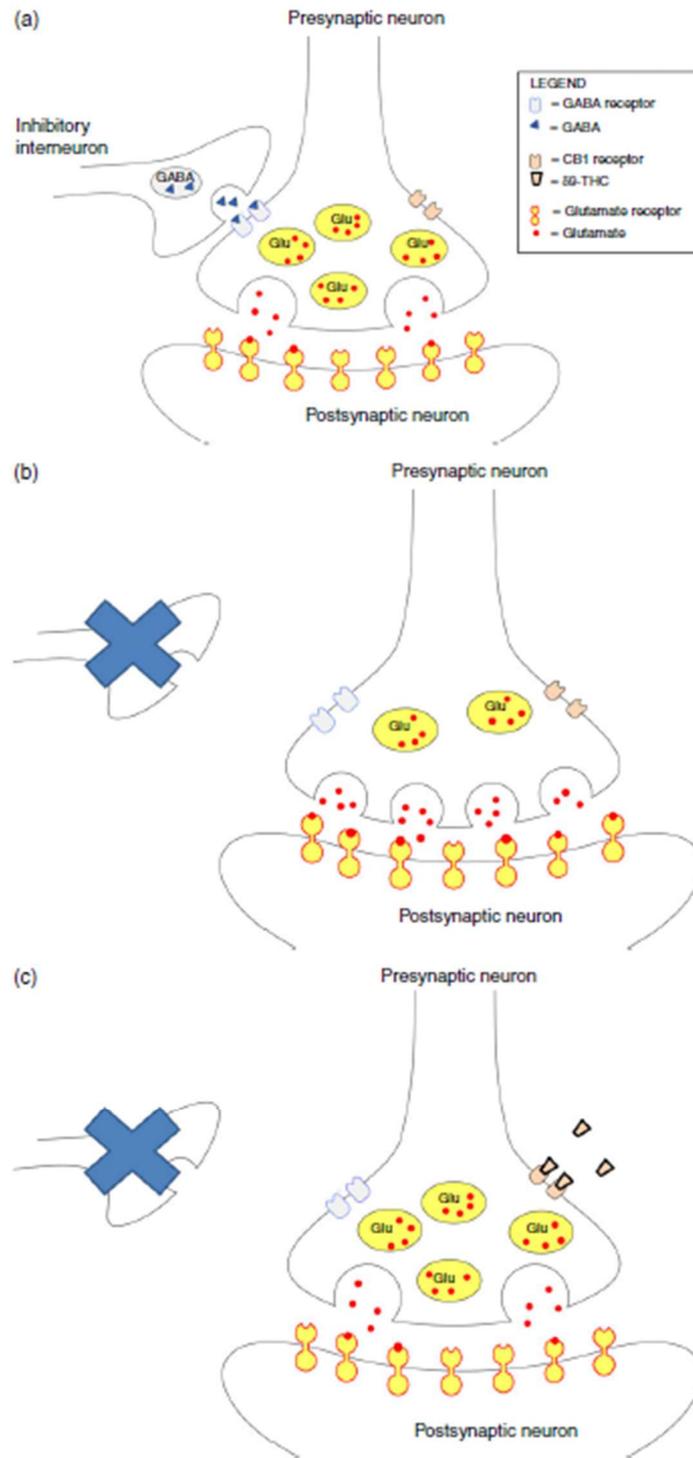


Figure 33 : Schéma symbolisant l'activation des récepteurs au glutamate au niveau postsynaptique selon certaines conditions

Nielsen *et al.*<sup>110</sup> ont publié en 2019 une méta-analyse de 20 études évaluant l'impact de différents cannabinoïdes dans le traitement de spasmes musculaires (THC seul, des formulations THC:CBD comme le nabiximols, CBD seul, cannabis fumé, extraits de cannabis

par voie orale ou encore cannabinoïdes de synthèse comme le dronabinol ou le nabilone) chez des adultes atteints de SEP.

## 1. Etudes observationnelles

Une première étude<sup>111</sup> rétrospective (n = 15) a voulu étudier l'impact d'une administration quotidienne de THC ou de nabiximols en spray sur la spasticité de la vessie chez des patients atteints de SEP. Les patients ont d'abord utilisé pendant 8 semaines du nabiximols en spray, puis pendant 8 semaines du THC seul en spray. Les résultats ont démontré, au bout des 16 semaines d'observation, une meilleure efficacité du THC seul par rapport au nabiximols sur trois paramètres : la fréquence des mictions journalières (diurnes et nocturnes) mais surtout sur la fréquence des incontinences, fortement diminuée lors de la prise de THC seul.

Une autre étude<sup>112</sup> rétrospective (n = 20) a cherché à traiter des patients atteints de SEP pendant 4 à 6 semaines avec du SATIVEX® pour étudier l'influence de ce composé sur la spasticité et les douleurs neuropathiques. Cette étude n'a pas relevé d'amélioration chez les patients à tous les niveaux : pas de soulagement sur les douleurs et sur les spasmes. Le SATIVEX® n'a pas eu d'influence non plus sur la FAAH et la *N-acyl phosphatidylethanolamine-specific phospholipase D* (NAPE-PLD), enzymes responsables de la dégradation de l'AEA.

Ensuite, deux autres importantes études observationnelles<sup>113,114</sup> (n = 334 et n = 433) ont suivi des patients atteints de spasticité due à une SEP. Ces patients pouvaient utiliser du nabiximols (SATIVEX®) tous les jours, en reportant dans un carnet le nombre de prises journalières administrées. Une visite de contrôle était prévue 4 semaines après le début de l'étude (V1), et 12 semaines après le début de l'étude (V3). Les protocoles de chaque étude étaient les mêmes. Pour évaluer le bénéfice du traitement, les patients devaient évaluer la diminution des spasmes musculaires ainsi que la qualité de leur sommeil à V1 et V3, via une *Numeric Rating Scale* (NRS), échelle plutôt subjective que scientifique. Les résultats ont démontré une efficacité significative du SATIVEX® sur ces symptômes, et une tolérance du traitement plutôt bonne (vertiges et fatigue étant les deux principaux effets indésirables constatés, sans effets indésirables graves).

Ces études observationnelles sont simples à mettre en place et peu coûteuses, mais le manque de comparaison possible avec un traitement de référence ou un placebo posent un problème d'interprétation, elles sont donc moins fiables que des études crossover ou des études randomisées en simple ou double aveugle.

## 2. Etudes crossover

Six études<sup>115-120</sup> ont étudié les effets de différents types de cannabis (cannabis synthétique comme le dronabinol ou le nabilone, des extraits de cannabis, ou du cannabis fumé) sur des

échantillons pouvant aller de 9 à 57 personnes. Trois d'entre elles<sup>116,118,120</sup> ont remarqué une amélioration clinique des spasmes chez des patients atteints de SEP.

L'étude de Corey-Bloom *et al.*<sup>116</sup> a inclus une trentaine de participants, afin d'évaluer les effets du cannabis fumé sur les spasmes dus à la SEP. Ces participants étaient divisés en deux groupes : un groupe fumant des cigarettes à 4% de  $\Delta$ -9-THC, et un groupe fumant des cigarettes placebo. L'étude était divisée en deux phases où chaque groupe fume d'abord un traitement puis ensuite l'autre dans la 2<sup>ème</sup> phase, avec une période d'arrêt de 11 jours entre les deux phases (période de *wash-out*). Les résultats ont démontré que les patients ayant fumé du cannabis ont eu une amélioration significative de 2,74 points sur l'échelle modifiée d'Ashworth ( $p < 0.001$ ), et les patients ont également relevé une amélioration via la NRS de 5,28 points ( $p < 0.008$ ), également significative. De plus, l'ordre de traitement n'a pas eu de répercussion sur les résultats ( $p = 0.2$ ).

L'étude de Leocani *et al.*<sup>118</sup> (n = 43) a voulu étudier l'effet du SATIVEX® chez des patients atteints de SEP PP. L'étude était divisée en deux groupes : un groupe placebo et un groupe utilisant du SATIVEX®, et elle était composée de deux phases de quatre semaines dont la première était la prise d'un des deux traitements pour chaque groupe puis la 2<sup>ème</sup> phase l'autre traitement, avec une période de *wash-out* de deux semaines. Les résultats concernant la spasticité étaient significativement meilleurs lors de la prise de SATIVEX® que le placebo ( $p = 0.006$ ) avec une tolérance du traitement très bonne (9 personnes ayant déclarées des vertiges dont 7 sous SATIVEX® et 3 personnes des faiblesses des membres inférieurs dont 2 sous SATIVEX®).

Enfin, l'étude de Petro *et al.*<sup>120</sup>, plus ancienne (1981), et comprenant peu de patients (n = 9) rapporte une amélioration significative de la spasticité chez des patients atteints de SEP après administration de  $\Delta$ -9-THC dosée à 5 mg ou 10 mg, versus placebo ( $p < 0.005$ ).

### **3. Etudes randomisées en simple ou double aveugle (RCT)**

Une étude de 667 patients par Zajicek *et al.*<sup>121</sup> a voulu évaluer l'impact des cannabinoïdes dans des spasmes liés à la SEP. L'étude était divisée en trois groupes : un groupe sous extrait de cannabis par voie orale, un groupe sous  $\Delta$ -9-THC et un groupe placebo. Cette étude n'a pas montré de résultats significatifs concernant la diminution de la spasticité chez ces patients d'après l'échelle d'Ashworth, mais les patients ont déclaré une amélioration de leur état via une NRS. Il s'agit alors ici d'une amélioration plutôt subjective.

Une autre étude de Wade *et al.*<sup>122</sup> de 160 participants a administré soit du SATIVEX® soit du placebo dans deux groupes différents, dans le cadre de spasticité. Le groupe SATIVEX® a évoqué d'après une NRS une amélioration significative des symptômes comparé au groupe

placebo. Cependant, il n'y avait pas de différence notable d'après l'échelle modifiée d'Ashworth.

Une étude de 2013 par Collin *et al.*<sup>123</sup> (n = 337) a souhaité évaluer l'efficacité du SATIVEX® versus placebo dans le cadre de spasticité due à la SEP. C'est une étude qui a duré 15 semaines dont 1 semaine de mise en route de l'étude et 14 semaines de traitement par SATIVEX®. Les patients du groupe ayant eu du SATIVEX ont déclaré via une NRS une amélioration significative des douleurs spastiques versus placebo d'après une analyse *per protocol* (en ne prenant pas en compte les patients retirés de l'étude pour diverses raisons) mais pas d'après une analyse *intention-to-treat* (en prenant en compte la totalité des patients au départ de l'étude, même ceux l'ayant quitté par la suite).

Dans des conditions très similaires à l'étude précédente, l'étude de Langford *et al.*<sup>124</sup> a cherché à mettre en évidence l'action d'un spray buccal de THC/CBD pour des patients présentant des douleurs neuropathiques, mais a aussi cherché à analyser son efficacité sur la spasticité que pouvaient présenter ces patients. Si l'étude a pu montrer de manière partielle des résultats significatifs concernant la diminution des douleurs neuropathiques, les patients n'ont pas évoqué une amélioration clinique significative concernant la spasticité à partir d'une NRS.

Zajicek et ses collaborateurs<sup>125</sup>, quant à eux, ont voulu étudier l'influence d'un extrait de cannabis en capsules contenant de 0,8 à 1,8 mg de CBD ainsi que 2,5 mg de  $\Delta$ -9-THC sur les spasmes dues à une SEP. Cette étude (n = 279) était divisée en deux phases : une phase de titration de deux semaines puis une phase de traitement de dix semaines soit une étude de 12 semaines. La dose de départ était une dose de 2,5 mg de  $\Delta$ -9-THC deux fois par jour, et la dose maximale, en fin d'étude, une dose de 25 mg de  $\Delta$ -9-THC par jour. Au terme de l'étude, il y a eu une amélioration significative des symptômes « rigidité musculaire », « spasme musculaire » et « effets de la spasticité sur les mouvements corporels », d'après l'échelle MSSS-88. Cependant l'étude n'a pas démontré d'amélioration significative sur les autres mesures de la spasticité.

Enfin, Ball *et al.*<sup>126</sup>, dans leur étude comprenant 498 participants, n'ont pas pu mettre en évidence une amélioration significative (d'après la MSSS-88) des spasmes chez ces patients atteints de SEP, après administration de dronabinol.

Pour finir, une méta-analyses de da Rovare *et al.*<sup>127</sup> a répertorié en 2017 de multiples RCT ayant utilisé divers cannabinoïdes chez des patients atteints de SEP, en évaluant leurs effets sur plusieurs symptômes. Les résultats n'ont été significatifs sur aucun critère, à savoir la spasticité, la fréquence des spasmes, la sévérité des spasmes, la douleur, la fonction cognitive, la bonne réalisation des activités quotidiennes, la motricité et la bonne fonction urinaire.

Concernant les effets indésirables, les résultats montrent une différence significativement importante, favorisant le placebo contre les cannabinoïdes.

## B. Douleurs neuropathiques

En 2008, l'étude de Wilsey *et al.*<sup>128</sup> tente d'évaluer la puissance analgésique de joints de cannabis fumés selon des méthodes standardisées. Plus le patient va prendre de bouffées de cannabis, plus l'effet analgésique est important versus placebo. Ils ont remarqué aussi qu'il y avait une limite à la relation dose-effet : un joint de 7% de cannabis ou de 3,5% de cannabis procurait la même réponse antalgique à la douleur, il y a donc un effet plafond quant à l'effet antinociceptif d'un joint de cannabis. Globalement, lors de l'étude, les patients ont éprouvé une réduction significative de la douleur par rapport au placebo, mais aussi une impression globale de changement, une réduction très significative de la sensation de brûlure, de douleur et de paresthésie versus placebo. Encore une fois, il n'y avait pas d'amélioration significative entre les cigarettes dosées à 3,5% de cannabis et celles dosées à 7%. Etant donné la présence de THC, les effets indésirables de type psychotrope étaient présents chez ces patients.

Enfin, avec ce type d'étude il est difficile de mettre en avant les vertus d'un ou plusieurs cannabinoïdes en particulier étant donné que le cannabis entier est utilisé ici.

En 2016, Wilsey *et al.*<sup>129</sup> republie une étude, mais ici avec du cannabis vaporisé. L'idée était de comparer l'efficacité d'une dose de 2,9% de THC versus une dose de 6,7% de THC. L'évaluation de la douleur était réalisée via la Neuropathic Pain Scale (NPS). Les résultats ont montré d'une manière significative l'existence d'une réduction des douleurs (brûlures, douleurs profondes ou superficielles, décharges électriques, paresthésies) avec l'augmentation de la concentration en THC inhalé.

Concernant les douleurs chroniques dues au cancer, une étude de 2012 de Portenoy *et al.*<sup>130</sup> a cherché à prouver l'efficacité du SATIVEX® dans le cadre de douleurs liées au cancer, en complément d'une thérapie par opioïde qui peut parfois poser problème étant donné les nombreux effets indésirables. Le SATIVEX® n'a pour rappel pas d'AMM dans ce cadre. L'évaluation de la douleur était réalisée grâce à une échelle numérique notée de 0 à 10, où 0 signifie aucune douleur ressentie et 10 une douleur presque inimaginable. Les doses de nabiximols administrées étaient divisées en 3 groupes : Petite dose (1 à 4 spray par jour), dose moyenne (6 à 11 sprays par jour) et forte dose (plus de 16 sprays par jour), et étaient comparés versus placebo. L'étude a démontré de manière significative que le nabiximols était efficace dans le soulagement des douleurs pour les groupes petites doses et moyennes doses, mais non significatif pour les doses élevées. De plus, la qualité de sommeil était significativement meilleure dans le groupe petites doses (toujours d'après une échelle numérique de 0 à 10), mais non significatif pour les deux autres groupes. Enfin, concernant

l'association à une thérapie d'opioïde, la réponse à la douleur était significative dans le groupe petites doses, mais pas dans les deux autres groupes.

Ces études comportaient de faibles échantillons de patients, donc de nouvelles études seront nécessaires afin de valider ces hypothèses.

Plusieurs études ont également mis en évidence le rôle analgésique des endocannabinoïdes (AEA et 2-AG) chez des modèles de rongeurs ayant des douleurs neuropathiques et inflammatoires. Plus la concentration est élevée, plus l'effet analgésique est important : cela est possible en augmentant la synthèse des endocannabinoïdes, ou en diminuant leur dégradation par les enzymes en les inhibant (respectivement la FAAH et la *Monoacylglycérol Lipase* (MAGL)). Dans le cas de l'AEA, il semblerait que les récepteurs CB1 et TRPV-1 soient impliqués<sup>131-133</sup>.

Svensen et ses collaborateurs<sup>134</sup> ont démontré en 2004 l'efficacité du dronabinol dans le cadre de douleurs neuropathiques de la SEP versus placebo en double aveugle de manière significative : l'intensité des douleurs spontanée était diminuée et le soulagement de la douleur était plus élevé à des doses journalières de 2,2 à 10 mg de dronabinol. Il faut tout de même souligner une moins bonne tolérance du traitement du groupe dronabinol versus placebo, on retrouve des effets secondaires tels que des troubles du système nerveux central en grande majorité (vertiges, fatigue et maux de tête notamment) ainsi que des myalgies et quelques troubles gastro-intestinaux. Cependant, aucun sujet n'a été retiré de l'étude suite à ces effets secondaires.

Wissel *et al.*<sup>135</sup> ont également pu mettre en évidence une diminution des douleurs neuropathiques chez des patients atteints de paraplégie ou tétraplégie spastique, à des doses de 1 mg par jour de nabilone versus placebo, tout en diminuant l'apparition d'effets indésirables.

De plus, Toth *et al.*<sup>136</sup> ont remarqué une diminution des douleurs neuropathiques et une diminution des réveils nocturnes chez des patients atteints de neuropathie diabétique périphérique versus placebo, à des doses allant de 1 à 4 mg de nabilone par jour.

Rahn et Hohmann<sup>137</sup> ont publié en 2009 une méta-analyses concernant l'utilisation des cannabinoïdes dans les douleurs neuropathiques, dont les douleurs liées à la SEP. On y retrouve celle de Zajicek *et al.*<sup>121</sup>, où les résultats n'étaient pas significatifs concernant les douleurs neuropathiques. Une première RCT de Rog *et al.*<sup>138</sup> de 2005 a pu mettre en évidence une amélioration des douleurs neuropathiques d'après une NRS chez des patients atteints de SEP après administration de SATIVEX® versus placebo. Une 2<sup>ème</sup> étude ouverte de Rog *et al.*<sup>139</sup> n'a quant à elle pas pu démontrer d'efficacité du SATIVEX® chez des patients atteints de SEP

sur une période de deux ans, et conclut qu'il était préférable que ces patients continuent leur traitement antalgique habituel.

En somme, il est possible, d'après ces études, de réduire les douleurs neuropathiques via l'administration de nabilone (entre autres) à de faibles doses afin de réduire la survenue d'effets indésirables, ce qui rend ces résultats encourageants.

# Conclusion

La sclérose en plaques est une maladie auto-immune entraînant des douleurs de type neuropathiques, une spasticité rendant le déplacement de plus en plus difficile et des troubles uro-génitaux. Les traitements immunomodulateurs actuellement sur le marché représentent une stratégie thérapeutique efficace. De plus, leur association à des traitements symptomatiques permet d'améliorer significativement la qualité de vie des patients. Cependant, certains patients ne sont pas toujours répondeurs vis-à-vis de ces médicaments, et le cannabis médical est alors considéré comme un espoir thérapeutique pour ces personnes. De nombreuses associations de patients atteints de sclérose en plaques prônent le cannabis médical, les études concernant les cannabinoïdes se font de plus en plus nombreuses et la dépénalisation de ce dernier se généralise sur l'ensemble du territoire mondial, ce qui montre que les mentalités vis-à-vis du cannabis thérapeutique sont en train d'évoluer.

Au vu de toutes les études ayant été publiées concernant l'usage de cannabinoïdes dans le cadre de symptômes liés à la sclérose en plaques, notamment la spasticité et les douleurs neuropathiques, il est évident que le THC, et dans une moindre mesure le CBD, ont une efficacité relative dans le soulagement de ces symptômes. Ces études cliniques ont rarement démontré une différence significative par le biais de critères scientifiques, c'est-à-dire via l'échelle modifiée d'Ashworth ou la MSSS-88. Cependant les patients eux-mêmes, via une échelle visuelle, rapportent une amélioration de leur qualité de vie, que ce soit concernant leur douleur neuropathique, la spasticité et la difficulté de mouvement que cela peut entraîner, ou même la qualité de leur sommeil. D'autres études sont nécessaires pour réellement évaluer la pertinence de l'usage des cannabinoïdes dans la prise en charge de la sclérose en plaques ainsi que dans les diverses pathologies pour lesquelles il pourrait s'avérer bénéfique.

Le SATIVEX®, un spray buccal à base de THC et de CBD, a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2014, mais n'est toujours pas commercialisé sur le territoire français. A la suite de nombreuses négociations entre le laboratoire détenteur de l'AMM et le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS), le laboratoire a accepté d'aligner son prix en dessous de son prix moyen dans les différents pays européens le proposant, mais le CEPS décline encore cette proposition. Cette impasse montre-t-elle que la France n'est pas encore prête à proposer des médicaments à base de cannabis, malgré une demande croissante de la part des patients ?

# Bibliographie

1. Histoire de la sclérose en plaques | Sep Ensemble [Internet]. [cité 11 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.sep-ensemble.fr/la-sep-c-est-quoi/histoire-sep>
2. Histoire de la Sclérose en plaques - 2012 [Internet]. [cité 11 janv 2019]. Disponible sur: [https://www.arsep.org/library/media/other/docs\\_patients/Histoire-de-la-sep-2012.pdf](https://www.arsep.org/library/media/other/docs_patients/Histoire-de-la-sep-2012.pdf)
3. Fromont A. Epidémiologie de la sclérose en plaques en France. :250.
4. Définition et chiffres - Fondation Sclérose en plaques [Internet]. [cité 11 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.arsep.org/fr/168-d%C3%A9finition%20et%20chiffres.html>
5. Foulon S, Maura G, Dalichampt M, Alla F, Debouverie M, Moreau T, et al. Prevalence and mortality of patients with multiple sclerosis in France in 2012: a study based on French health insurance data. *Journal of Neurology*. juin 2017;264(6):1185-92.
6. Sclérose en plaques [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 14 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxi%C3%A8me-cycle%20/sclerose-plaques>
7. Benito-León J, Laurence M. The Role of Fungi in the Etiology of Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology* [Internet]. 16 oct 2017 [cité 11 déc 2017];8. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2017.00535/full>
8. Morandi E, Tarlinton RE, Gran B. Multiple Sclerosis between Genetics and Infections: Human Endogenous Retroviruses in Monocytes and Macrophages. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 24 déc 2015 [cité 11 déc 2017];6. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fimmu.2015.00647/abstract>
9. La vitamine D — Société canadienne de la SP [Internet]. [cité 14 mars 2019]. Disponible sur: <https://scleroseenplaques.ca/sujets-dactualite/la-vitamine-d>
10. Degelman ML, Herman KM. Smoking and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis using the Bradford Hill criteria for causation. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. oct 2017;17:207-16.
11. Cook D. Handbook of Multiple Sclerosis [Internet]. 3ème édition. Disponible sur: <https://books.google.fr/books?hl=fr&lr=&id=QLLvPInJCQ4C&oi=fnd&pg=PP1&dq=handbook+of+multiple+sclerosis&ots=F9Jv-Gtwgf&sig=FUGzgYOFI0bnuxZnrks5vW5heMY#v=onepage&q=handbook%20of%20multiple%20sclerosis&f=false>

12. Mailand MT, Frederiksen JL. Vaccines and multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol*. juin 2017;264(6):1035-50.
13. Ouallet J-C, Brochet B. Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques. <http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/data/traites/ne/17-38881/> [Internet]. [cité 2 févr 2016]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/article/27360/resultatrecherche/1>
14. Lassmann H. Mechanisms of demyelination and tissue destruction in multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. juill 2002;104(3):168-71.
15. Disanto G, Zecca C, MacLachlan S, Sacco R, Handunnetthi L, Meier UC, et al. Prodromal symptoms of multiple sclerosis in primary care: Prodromal Symptoms of MS. *Annals of Neurology*. juin 2018;83(6):1162-73.
16. Hickman SJ, Raoof N, McLean RJ, Gottlob I. Vision and multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. janv 2014;3(1):3-16.
17. Bigi S, Clinical Research Fellow, MS and Demyelinating Disorders Program, Hospital for Sick Children, University of Toronto, Ontario, Canada, Yeh EA, Associate Professor of Pediatrics (Neurology), University of Toronto; Director, Pediatric MS and Demyelinating Disorders Program, Director, Pediatric Neurology Training Program, Associate Scientist, Research Institute, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada. Symptomatic Treatment in Multiple Sclerosis. *US Neurology*. 2013;09(01):35.
18. ARSEP. Traitements symptomatiques [Internet]. [cité 11 janv 2019]. Disponible sur: [https://www.arsep.org/library/media/other/docs\\_patients/Traitements-symptomatiques-et-SEP-2018.pdf](https://www.arsep.org/library/media/other/docs_patients/Traitements-symptomatiques-et-SEP-2018.pdf)
19. Histoire du chanvre. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cité 13 mars 2019]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Histoire\\_du\\_chanvre&oldid=156151145](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Histoire_du_chanvre&oldid=156151145)
20. Formes et modes de consommation - NORML France [Internet]. [cité 13 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.norml.fr/sante-prevention-rdr/risques-dommages-cannabis/>
21. Description botanique du cannabis sativa - Tela Botanica [Internet]. [cité 12 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.tela-botanica.org/eflore/>
22. Cannabis — Wikipédia [Internet]. [cité 13 mars 2019]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/wiki/Cannabis#Chanvre\\_cultiv%C3%A9\\_ou\\_%C2%AB\\_sativa\\_%C2%BB](https://fr.wikipedia.org/wiki/Cannabis#Chanvre_cultiv%C3%A9_ou_%C2%AB_sativa_%C2%BB)
23. Quels sont les différences entre les cannabis Indica et Sativa? - RQS Blog [Internet]. [cité 13 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.royalqueenseeds.fr/blog-quels-sont-les-differences-entre-les-cannabis-indica-et-sativa-n49>
24. Morales P, Hurst DP, Reggio PH. Molecular Targets of the Phytocannabinoids: A Complex Picture. In: Kinghorn AD, Falk H, Gibbons S, Kobayashi J, éditeurs. *Phytocannabinoids*

- [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 12 févr 2019]. p. 103-31. Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-45541-9\\_4](http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-45541-9_4)
25. Russo EB, Burnett A, Hall B, Parker KK. Agonistic Properties of Cannabidiol at 5-HT<sub>1a</sub> Receptors. *Neurochemical Research*. août 2005;30(8):1037-43.
  26. Yang KH, Galadari S, Isaev D, Petroianu G, Shippenberg TS, Oz M. The Nonpsychoactive Cannabinoid Cannabidiol Inhibits 5-Hydroxytryptamine<sub>3A</sub> Receptor-Mediated Currents in *Xenopus laevis* Oocytes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1 mai 2010;333(2):547-54.
  27. Rock E, Bolognini D, Limebeer C, Cascio M, Anavi-Goffer S, Fletcher P, et al. Cannabidiol, a non-psychoactive component of cannabis, attenuates vomiting and nausea-like behaviour via indirect agonism of 5-HT<sub>1A</sub> somatodendritic autoreceptors in the dorsal raphe nucleus: CBD, 5-HT<sub>1A</sub> agonism and nausea. *British Journal of Pharmacology*. avr 2012;165(8):2620-34.
  28. Anavi-Goffer S, Baillie G, Irving AJ, Gertsch J, Greig IR, Pertwee RG, et al. Modulation of I- $\alpha$ -Lysophosphatidylinositol/GPR55 Mitogen-activated Protein Kinase (MAPK) Signaling by Cannabinoids. *Journal of Biological Chemistry*. 2 janv 2012;287(1):91-104.
  29. De Petrocellis L, Ligresti A, Moriello AS, Allarà M, Bisogno T, Petrosino S, et al. Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched *Cannabis* extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes: Novel pharmacology of minor plant cannabinoids. *British Journal of Pharmacology*. août 2011;163(7):1479-94.
  30. Commercialisation bloquée de SATIVEX : les patients-experts SEP interpellent Marisol Touraine - Actualités - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 24 févr 2019]. Disponible sur: [https://evidal.vidal.fr/actualites/details/18759-commercialisation\\_bloquee\\_de\\_sativex\\_les\\_patients\\_experts\\_sep\\_interpellent\\_marisol\\_touraine.html](https://evidal.vidal.fr/actualites/details/18759-commercialisation_bloquee_de_sativex_les_patients_experts_sep_interpellent_marisol_touraine.html)
  31. MARINOL (dronabinol) capsules, for oral use, FDA [Internet]. [cité 8 avr 2019]. Disponible sur: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/018651s029lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/018651s029lbl.pdf)
  32. EPIDIOLEX (cannabidiol) oral solution, FDA [Internet]. [cité 8 avr 2019]. Disponible sur: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/210365lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210365lbl.pdf)
  33. Mackie K. Cannabinoid Receptors: Where They are and What They do. *Journal of Neuroendocrinology*. mai 2008;20(s1):10-4.
  34. Reisenberg M, Singh PK, Williams G, Doherty P. The diacylglycerol lipases: structure, regulation and roles in and beyond endocannabinoid signalling. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 5 déc 2012;367(1607):3264-75.
  35. González-Mariscal I, Krzysik-Walker SM, Doyle ME, Liu Q-R, Cimbri R, Santa-Cruz Calvo S, et al. Human CB<sub>1</sub> Receptor Isoforms, present in Hepatocytes and  $\beta$ -cells, are Involved in Regulating Metabolism. *Scientific Reports* [Internet]. déc 2016 [cité 19 janv 2019];6(1). Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/srep33302>

36. Liu Q-R, Pan C-H, Hishimoto A, Li C-Y, Xi Z-X, Llorente-Berzal A, et al. Species differences in cannabinoid receptor 2 ( *CNR2* gene): identification of novel human and rodent CB2 isoforms, differential tissue expression and regulation by cannabinoid receptor ligands. *Genes, Brain and Behavior*. juill 2009;8(5):519-30.
37. Ohno-Shosaku T, Kano M. Endocannabinoid-mediated retrograde modulation of synaptic transmission. *Current Opinion in Neurobiology*. déc 2014;29:1-8.
38. Ezzili C, Otrubova K, Boger DL. Fatty acid amide signaling molecules. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. oct 2010;20(20):5959-68.
39. Chanda D, Neumann D, Glatz JFC. The endocannabinoid system: Overview of an emerging multi-faceted therapeutic target. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. janv 2019;140:51-6.
40. Castillo PE, Younts TJ, Chávez AE, Hashimoto Y. Endocannabinoid Signaling and Synaptic Function. *Neuron*. oct 2012;76(1):70-81.
41. Bowles NP, Karatsoreos IN, Li X, Vemuri VK, Wood J-A, Li Z, et al. A peripheral endocannabinoid mechanism contributes to glucocorticoid-mediated metabolic syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 6 janv 2015;112(1):285-90.
42. Silvestri C, Di Marzo V. The Endocannabinoid System in Energy Homeostasis and the Etiopathology of Metabolic Disorders. *Cell Metabolism*. avr 2013;17(4):475-90.
43. D'Addario C, Micioni Di Bonaventura MV, Pucci M, Romano A, Gaetani S, Ciccocioppo R, et al. Endocannabinoid signaling and food addiction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. nov 2014;47:203-24.
44. Soria-Gómez E, Bellocchio L, Reguero L, Lepousez G, Martin C, Bendahmane M, et al. The endocannabinoid system controls food intake via olfactory processes. *Nature Neuroscience*. mars 2014;17(3):407-15.
45. Jamshidi N, Taylor DA. Anandamide administration into the ventromedial hypothalamus stimulates appetite in rats. *British Journal of Pharmacology*. nov 2001;134(6):1151-4.
46. Kirkham TC, Williams CM, Fezza F, Marzo VD. Endocannabinoid levels in rat limbic forebrain and hypothalamus in relation to fasting, feeding and satiation: stimulation of eating by 2-arachidonoyl glycerol. *British Journal of Pharmacology*. juin 2002;136(4):550-7.
47. Benarroch E. Endocannabinoids in basal ganglia circuits: Implications for Parkinson disease. *Neurology*. 17 juill 2007;69(3):306-9.
48. Witkamp R, Meijerink J. The endocannabinoid system: an emerging key player in inflammation. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. mars 2014;17(2):130-8.

49. Saito A, Ballinger MDL, Pletnikov MV, Wong DF, Kamiya A. Endocannabinoid system: Potential novel targets for treatment of schizophrenia. *Neurobiology of Disease*. mai 2013;53:10-7.
50. Mechoulam R, Parker LA. The Endocannabinoid System and the Brain. *Annual Review of Psychology*. 3 janv 2013;64(1):21-47.
51. Di Marzo V, Stella N, Zimmer A. Endocannabinoid signalling and the deteriorating brain. *Nature Reviews Neuroscience*. janv 2015;16(1):30-42.
52. Brown I, Cascio MG, Rotondo D, Pertwee RG, Heys SD, Wahle KWJ. Cannabinoids and omega-3/6 endocannabinoids as cell death and anticancer modulators. *Progress in Lipid Research*. janv 2013;52(1):80-109.
53. Hermanson DJ, Marnett LJ. Cannabinoids, endocannabinoids, and cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*. déc 2011;30(3-4):599-612.
54. Nasser Y, Bashashati M, Andrews CN. Toward modulation of the endocannabinoid system for treatment of gastrointestinal disease: FAAHster but not "higher". *Neurogastroenterology & Motility*. avr 2014;26(4):447-54.
55. Chanda D, Kim D-K, Li T, Kim Y-H, Koo S-H, Lee C-H, et al. Cannabinoid Receptor Type 1 (CB1R) Signaling Regulates Hepatic Gluconeogenesis via Induction of Endoplasmic Reticulum-bound Transcription Factor cAMP-responsive Element-binding Protein H (CREBH) in Primary Hepatocytes. *Journal of Biological Chemistry*. 12 août 2011;286(32):27971-9.
56. Jeong W, Osei-Hyiaman D, Park O, Liu J, Bátkai S, Mukhopadhyay P, et al. Paracrine Activation of Hepatic CB1 Receptors by Stellate Cell-Derived Endocannabinoids Mediates Alcoholic Fatty Liver. *Cell Metabolism*. mars 2008;7(3):227-35.
57. Chanda D, Kim Y-H, Kim D-K, Lee M-W, Lee S-Y, Park T-S, et al. Activation of Cannabinoid Receptor Type 1 (CB1R) Disrupts Hepatic Insulin Receptor Signaling via Cyclic AMP-response Element-binding Protein H (Crebh)-mediated Induction of Lipin1 Gene. *Journal of Biological Chemistry*. 2 nov 2012;287(45):38041-9.
58. Chanda D, Kim Y-H, Li T, Misra J, Kim D-K, Kim JR, et al. Hepatic Cannabinoid Receptor Type 1 Mediates Alcohol-Induced Regulation of Bile Acid Enzyme Genes Expression Via CREBH. Vanacker J-M, éditeur. *PLoS ONE*. 22 juill 2013;8(7):e68845.
59. Montecucco F, Di Marzo V. At the heart of the matter: the endocannabinoid system in cardiovascular function and dysfunction. *Trends in Pharmacological Sciences*. juin 2012;33(6):331-40.
60. Karasu T, Marczylo TH, Maccarrone M, Konje JC. The role of sex steroid hormones, cytokines and the endocannabinoid system in female fertility. *Human Reproduction Update*. 1 mai 2011;17(3):347-61.

61. Ofek O, Karsak M, Leclerc N, Fogel M, Frenkel B, Wright K, et al. Peripheral cannabinoid receptor, CB2, regulates bone mass. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 17 janv 2006;103(3):696-701.
62. Modes d'administration de produits à base de cannabis - [Internet]. [cité 17 mars 2019]. Disponible sur: <https://ufcmed.org/applications-therapeutiques-cannabis/modes-administration-cannabis/>
63. INSERM. Pharmacocinétique et méthodes de dosage du D9-THC [Internet]. [cité 29 avr 2019]. Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/171/?sequence=12>
64. Lemberger L, Tamarkin NR, Axelrod J, Kopin IJ. Delta-9-Tetrahydrocannabinol: Metabolism and Disposition in Long-Term Marijuana Smokers. *Science*. 2 juill 1971;173(3991):72-4.
65. Lemberger L, Axelrod J, Kopin IJ. Metabolism and Disposition of  $\Delta$ 9-Tetrahydrocannabinol in Man. *Pharmacol Rev*. 1 déc 1971;23(4):371-80.
66. Aquatias S, Institut national de la santé et de la recherche médicale. Cannabis: quels effets sur le comportement et la santé? Paris: INSERM; 2001.
67. Crean RD, Crane NA, Mason BJ. An Evidence-Based Review of Acute and Long-Term Effects of Cannabis Use on Executive Cognitive Functions: *Journal of Addiction Medicine*. mars 2011;5(1):1-8.
68. Karila L, Roux P, Rolland B, Benyamina A, Reynaud M, Aubin H-J, et al. Acute and Long-Term Effects of Cannabis Use: A Review. *Current Pharmaceutical Design*. 31 juin 2014;20(25):4112-8.
69. Code de la santé publique - Article R5132-86 [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?categorieLien=cid&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=&idArticle=LEGIARTI000006915699>
70. Code de la santé publique - Article L3421-1 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006688173&dateTexte=20190112>
71. Code pénal - Article 222-37 [Internet]. Code pénal. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006070719&idArticle=LEGIARTI000006417724&dateTexte=20190112>
72. Cannabidiol (CBD) le point sur la législation [Internet]. [cité 13 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/actualites/cannabidiol-cbd-point-legislation>
73. Arrêté du 22 août 1990 portant application de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique pour le cannabis.
74. « Cannabis light »: faut-il se méfier du CBD, partiellement légal en France? *L'Express.fr* [Internet]. 8 janv 2018 [cité 13 janv 2019]; Disponible sur:

[https://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/cannabis-light-faut-il-se-mefier-du-cbd-partiellement-legal-en-france\\_1972922.html](https://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/cannabis-light-faut-il-se-mefier-du-cbd-partiellement-legal-en-france_1972922.html)

75. Cannabis thérapeutique en France : l'ANSM publie les premières conclusions du CSST - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 7 avr 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Cannabis-therapeutique-en-France-l-ANSM-publie-les-premieres-conclusions-du-CSST-Point-d-Information>
76. ANSM. Classement des stupéfiants et des psychotropes [Internet]. 2013 [cité 13 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/.../Classement-stup-psychotropes-avril2013+%282%29.pdf>
77. La-Croix.com. La Grande Bretagne légalise le cannabis thérapeutique [Internet]. La Croix. 2018 [cité 17 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.la-croix.com/Monde/Europe/Grande-Bretagne-legalise-cannabis-therapeutique-2018-11-01-1200980103>
78. Dans quels pays la consommation du cannabis est-elle légale ou dépenalisée ? [Internet]. Skyscanner France. 2018 [cité 17 mars 2019]. Disponible sur: <https://www.skyscanner.fr/actualites/dans-quels-pays-la-consommation-du-cannabis-est-elle-legale-ou-depenalisee>
79. Avis de la HAS sur le SATIVEX [Internet]. [cité 6 avr 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13520\\_SATIVEX\\_Ins\\_Avis2post-audition\\_CT13520.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13520_SATIVEX_Ins_Avis2post-audition_CT13520.pdf)
80. Fraguas-Sánchez AI, Torres-Suárez AI. Medical Use of Cannabinoids. *Drugs*. nov 2018;78(16):1665-703.
81. Ali S, Scheffer IE, Sadleir LG. Efficacy of cannabinoids in paediatric epilepsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*. janv 2019;61(1):13-8.
82. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *The Lancet Neurology*. mars 2016;15(3):270-8.
83. Rock EM, Parker LA. Cannabinoids As Potential Treatment for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 26 juill 2016 [cité 11 mars 2019];7. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fphar.2016.00221/abstract>
84. Darmani NA.  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol and Synthetic Cannabinoids Prevent Emesis Produced by the Cannabinoid CB1 Receptor Antagonist/ Inverse Agonist SR 141716A. *2001*;24(2):6.
85. Darmani NA. Delta-9-tetrahydrocannabinol differentially suppresses cisplatin-induced emesis and indices of motor function via cannabinoid CB1 receptors in the least shrew. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. mai 2001;69(1-2):239-49.

86. Kwiatkowska M, Parker Linda A, Burton P, Mechoulam R. A comparative analysis of the potential of cannabinoids and ondansetron to suppress cisplatin-induced emesis in the *Suncus murinus* (house musk shrew). *Psychopharmacology* [Internet]. juill 2004 [cité 12 mars 2019];174(2). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00213-003-1739-9>
87. Abrahamov A, Abrahamov A, Mechoulam R. An efficient new cannabinoid antiemetic in pediatric oncology. *Life Sciences*. mai 1995;56(23-24):2097-102.
88. Elder JJ, Knoderer HM. Characterization of Dronabinol Usage in a Pediatric Oncology Population. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. nov 2015;20(6):462-7.
89. Polito S, MacDonald T, Romanick M, Jupp J, Wiernikowski J, Vennettilli A, et al. Safety and efficacy of nabilone for acute chemotherapy-induced vomiting prophylaxis in pediatric patients: A multicenter, retrospective review. *Pediatric Blood & Cancer*. déc 2018;65(12):e27374.
90. Bari M, Battista N, Fezza F, Finazzi-Agrò A, Maccarrone M. Lipid Rafts Control Signaling of Type-1 Cannabinoid Receptors in Neuronal Cells: IMPLICATIONS FOR ANANDAMIDE-INDUCED APOPTOSIS. *Journal of Biological Chemistry*. 1 avr 2005;280(13):12212-20.
91. Ma C, Wu T-T, Jiang P-C, Li Z-Q, Chen X-J, Fu K, et al. Anti-carcinogenic activity of anandamide on human glioma in vitro and in vivo. *Molecular Medicine Reports*. févr 2016;13(2):1558-62.
92. Hohmann T, Grabiec U, Ghadban C, Feese K, Dehghani F. The influence of biomechanical properties and cannabinoids on tumor invasion. *Cell Adhesion & Migration*. 2 janv 2017;11(1):54-67.
93. Fowler CJ, Jonsson K-O, Andersson A, Juntunen J, Järvinen T, Vandevoorde S, et al. Inhibition of C6 glioma cell proliferation by anandamide, 1-arachidonoylglycerol, and by a water soluble phosphate ester of anandamide: variability in response and involvement of arachidonic acid. *Biochemical Pharmacology*. sept 2003;66(5):757-67.
94. Jacobsson SOP, Wallin T, Fowler CJ. Inhibition of Rat C6 Glioma Cell Proliferation by Endogenous and Synthetic Cannabinoids. Relative Involvement of Cannabinoid and Vanilloid Receptors. :9.
95. Marcu JP, Christian RT, Lau D, Zielinski AJ, Horowitz MP, Lee J, et al. Cannabidiol Enhances the Inhibitory Effects of 9-Tetrahydrocannabinol on Human Glioblastoma Cell Proliferation and Survival. *Molecular Cancer Therapeutics*. 1 janv 2010;9(1):180-9.
96. Massi P. Antitumor Effects of Cannabidiol, a Nonpsychoactive Cannabinoid, on Human Glioma Cell Lines. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 21 nov 2003;308(3):838-45.
97. Caffarel MM, Andradas C, Mira E, Pérez-Gómez E, Cerutti C, Moreno-Bueno G, et al. Cannabinoids reduce ErbB2-driven breast cancer progression through Akt inhibition. *Molecular Cancer*. 2010;9(1):196.

98. Bisogno T, Katayama K, Melck D, Ueda N, De Petrocellis L, Yamamoto S, et al. Biosynthesis and degradation of bioactive fatty acid amides in human breast cancer and rat pheochromocytoma cells. Implications for cell proliferation and differentiation. *European Journal of Biochemistry*. 15 juin 1998;254(3):634-42.
99. Melck D, Petrocellis LD, Orlando P, Bisogno T, Laezza C, Bifulco M, et al. Suppression of Nerve Growth Factor Trk Receptors and Prolactin Receptors by Endocannabinoids Leads to Inhibition of Human Breast and Prostate Cancer Cell Proliferation. 2000;141(1):9.
100. Ligresti A. Antitumor Activity of Plant Cannabinoids with Emphasis on the Effect of Cannabidiol on Human Breast Carcinoma. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 23 mai 2006;318(3):1375-87.
101. Qamri Z, Preet A, Nasser MW, Bass CE, Leone G, Barsky SH, et al. Synthetic cannabinoid receptor agonists inhibit tumor growth and metastasis of breast cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*. 1 nov 2009;8(11):3117-29.
102. Carroll CB, Bain PG, Teare L, Liu X, Joint C, Wroath C, et al. Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease. *Janv 2004*;6.
103. Chagas MHN, Eckeli AL, Zuardi AW, Pena-Pereira MA, Sobreira-Neto MA, Sobreira ET, et al. Cannabidiol can improve complex sleep-related behaviours associated with rapid eye movement sleep behaviour disorder in Parkinson's disease patients: a case series. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. oct 2014;39(5):564-6.
104. Zuardi A, Crippa J, Hallak J, Pinto J, Chagas M, Rodrigues G, et al. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *Journal of Psychopharmacology*. nov 2009;23(8):979-83.
105. Baker D, Pryce G, Jackson SJ, Bolton C, Giovannoni G. The biology that underpins the therapeutic potential of cannabis-based medicines for the control of spasticity in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 1 avr 2012;1(2):64-75.
106. Baker D, Pryce G, Croxford JL, Brown P, Pertwee RG, Huffman JW, et al. Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. *Nature*. mars 2000;404(6773):84-7.
107. Baker D, Jackson SJ, Pryce G. Cannabinoid control of neuroinflammation related to multiple sclerosis. *British Journal of Pharmacology*. 2007;152(5):649-54.
108. Hagenbach U, Luz S, Ghafoor N, Berger JM, Grotenhermen F, Brenneisen R, et al. The treatment of spasticity with  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol in persons with spinal cord injury. *Spinal Cord*. août 2007;45(8):551-62.
109. Hobart JC, Riazi A, Thompson AJ, Styles IM, Ingram W, Vickery PJ, et al. Getting the measure of spasticity in multiple sclerosis: the Multiple Sclerosis Spasticity Scale (MSSS-88). *Brain*. 1 janv 2006;129(1):224-34.

110. Nielsen S, Murnion B, Campbell G, Young H, Hall W. Cannabinoids for the treatment of spasticity. *Developmental Medicine & Child Neurology* [Internet]. 25 janv 2019 [cité 24 mars 2019]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1111/dmcn.14165>
111. Brady CM, DasGupta R, Dalton C, Wiseman OJ, Berkley KJ, Fowler CJ. An open-label pilot study of cannabis-based extracts for bladder dysfunction in advanced multiple sclerosis. *2004*;10:425-33.
112. Centonze D, Mori F, Koch G, Buttari F, Codecà C, Rossi S, et al. Lack of effect of cannabis-based treatment on clinical and laboratory measures in multiple sclerosis. *Neurological Sciences*. déc 2009;30(6):531-4.
113. Vermersch P, Trojano M. Tetrahydrocannabinol:Cannabidiol Oromucosal Spray for Multiple Sclerosis-Related Resistant Spasticity in Daily Practice. *European Neurology*. 2016;76(5-6):216-26.
114. Flachenecker P, Henze T, Zettl UK. Nabiximols (THC/CBD Oromucosal Spray, Sativex®) in Clinical Practice - Results of a Multicenter, Non-Interventional Study (MOVE 2) in Patients with Multiple Sclerosis Spasticity. *European Neurology*. 2014;71(5-6):271-9.
115. Conte A, Bettolo CM, Onesti E, Frasca V, Iacovelli E, Gilio F, et al. Cannabinoid-induced effects on the nociceptive system: A neurophysiological study in patients with secondary progressive multiple sclerosis. *European Journal of Pain*. 2009;13(5):472-7.
116. Corey-Bloom J, Wolfson T, Gamst A, Jin S, Marcotte TD, Bentley H, et al. Smoked cannabis for spasticity in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Canadian Medical Association Journal*. 10 juill 2012;184(10):1143-50.
117. Killestein J. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS. 28 mars 2019 [cité 28 mars 2019]; Disponible sur: <https://n.neurology.org/content/safety-tolerability-and-efficacy-orally-administered-cannabinoids-ms>
118. Leocani L, Nuara A, Houdayer E, Schiavetti I, Del Carro U, Amadio S, et al. Sativex® and clinical–neurophysiological measures of spasticity in progressive multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. nov 2015;262(11):2520-7.
119. Vaney C, Heinzl-Gutenbrunner M, Jobin P, Tschopp F, Gattlen B, Hagen U, et al. Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Mult Scler*. 1 août 2004;10(4):417-24.
120. Petro DJ, Ellenberger C. Treatment of Human Spasticity with  $\Delta^9$  - Tetrahydrocannabinol. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 9 août 1981;21(S1):413S-416S.
121. Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A, et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. nov 2003;362(9395):1517-26.

122. Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Multiple Sclerosis Journal*. août 2004;10(4):434-41.
123. Collin C, Davies P, Mutiboko IK, Ratcliffe S. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*. 1 mars 2007;14(3):290-6.
124. Langford RM, Mares J, Novotna A, Vachova M, Novakova I, Notcutt W, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/CBD oromucosal spray in combination with the existing treatment regimen, in the relief of central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 1 avr 2013;260(4):984-97.
125. Zajicek JP, Hobart JC, Slade A, Barnes D, Mattison PG, on behalf of the MUSEC Research Group. Multiple Sclerosis and Extract of Cannabis: results of the MUSEC trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. nov 2012;83(11):1125-32.
126. Ball S, Vickery J, Hobart J, Wright D, Green C, Shearer J, et al. The Cannabinoid Use in Progressive Inflammatory brain Disease (CUPID) trial: a randomised double-blind placebo-controlled parallel-group multicentre trial and economic evaluation of cannabinoids to slow progression in multiple sclerosis. *Health Technology Assessment*. févr 2015;19(12):1-188.
127. da Rovare VP, Magalhães GPA, Jardini GDA, Beraldo ML, Gameiro MO, Agarwal A, et al. Cannabinoids for spasticity due to multiple sclerosis or paraplegia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Complementary Therapies in Medicine*. oct 2017;34:170-85.
128. Wilsey B, Marcotte T, Tsodikov A, Millman J, Bentley H, Gouaux B, et al. A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Trial of Cannabis Cigarettes in Neuropathic Pain. *The Journal of Pain*. juin 2008;9(6):506-21.
129. Wilsey B, Deutsch R, Samara E, Marcotte T, Barnes A, Huestis M, et al. A preliminary evaluation of the relationship of cannabinoid blood concentrations with the analgesic response to vaporized cannabis. *Journal of Pain Research*. août 2016;Volume 9:587-98.
130. Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, Yanagihara R, Shaiova L, Weinstein S, et al. Nabiximols for Opioid-Treated Cancer Patients With Poorly-Controlled Chronic Pain: A Randomized, Placebo-Controlled, Graded-Dose Trial. *The Journal of Pain*. mai 2012;13(5):438-49.
131. Calignano A, Rana GL, Giuffrida A, Piomelli D. Control of pain initiation by endogenous cannabinoids. 1998;394:5.
132. Guindon J, Desroches J, Beaulieu P. The antinociceptive effects of intraplantar injections of 2-arachidonoyl glycerol are mediated by cannabinoid CB<sub>2</sub> receptors. *British Journal of Pharmacology*. mars 2007;150(6):693-701.

133. Starowicz K, Makuch W, Osikowicz M, Piscitelli F, Petrosino S, Di Marzo V, et al. Spinal anandamide produces analgesia in neuropathic rats: Possible CB1- and TRPV1-mediated mechanisms. *Neuropharmacology*. mars 2012;62(4):1746-55.
134. Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ*. 31 juill 2004;329(7460):253.
135. Wissel J, Haydn T, Müller J, Brenneis C, Berger T, Poewe W, et al. Low dose treatment with the synthetic cannabinoid Nabilone significantly reduces spasticity-related pain: A double-blind placebo-controlled cross-over trial. *Journal of Neurology*. oct 2006;253(10):1337-41.
136. Toth C, Mawani S, Brady S, Chan C, Liu C, Mehina E, et al. An enriched-enrolment, randomized withdrawal, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled, parallel assignment efficacy study of nabilone as adjuvant in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: *Pain*. oct 2012;153(10):2073-82.
137. Rahn EJ, Hohmann AG. Cannabinoids as pharmacotherapies for neuropathic pain: From the bench to the bedside. *Neurotherapeutics*. oct 2009;6(4):713-37.
138. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology*. 27 sept 2005;65(6):812-9.
139. Rog D, Nurmikko T, Young C. Oromucosal  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol/cannabidiol for neuropathic pain associated with multiple sclerosis: An uncontrolled, open-label, 2-year extension trial. *Clinical Therapeutics*. sept 2007;29(9):2068-79.



**DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Num et Prénom de l'étudiant : LAUGIER Maxime ..... INE : 08030162609 .....

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 11/04/15 à 18h15 Amphithéâtre ou salle : Cuisis  
jour mois année

**Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat**

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

**Avis du directeur de thèse**

Nom : BORDAGE .....

Prénom : Simon .....

- Favorable  
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 03/04/15  
Signature:

**Avis du président du jury**

Nom : HENNERELLE .....

Prénom : Thierry .....

- Favorable  
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable : / .....

Date : 10/04/15  
Signature:

**Décision du Doyen**

- Favorable  
 Défavorable

Le Doyen

  
**B. DÉCAUDIN**

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.

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2018 / 2019

**Nom : LAUGIER**  
**Prénom : Martin**

**Titre de la thèse : Utilisation des cannabinoïdes dans le traitement de la sclérose en plaques**

**Mots-clés :** Sclérose en plaque, cannabis, cannabinoïdes, THC, CBD, douleurs neuropathiques, spasticité

---

**Résumé :** Le cannabis comporte en son sein une multitude de cannabinoïdes, dont le tétrahydrocannabinol et le cannabidiol, molécules faisant l'objet de nombreuses recherches. Alors que les patients présentant des formes récurrente-rémittente ou secondairement progressive de sclérose en plaques peuvent être soulagés par des traitements immunomodulateurs, les patients ayant d'autres formes comme la primaire progressive ne peuvent bénéficier à ce jour que des traitements symptomatiques. Les cannabinoïdes ont montré des résultats encourageants dans la prise en charge de cette maladie, ainsi ils pourraient devenir une alternative intéressante aux traitements actuels dans le cadre de cette maladie.

---

**Membres du jury :**

**Président :** HENNEBELLE Thierry, Professeur des Universités, Université de Lille

**Directeur, conseiller de thèse :** BORDAGE Simon, Maitre de conférences, Université de Lille

**Membre(s) extérieur(s) :** BEUGIN-DEFRAIN Caroline, Docteur en pharmacie