

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

**Soutenue publiquement le 23 juin 2022
Par Mme NOEL Margaux**

Perspectives thérapeutiques des cannabinoïdes en oncologie

Membres du jury :

Président : DINE Thierry, PU-PH Pharmacie clinique, Faculté de pharmacie de Lille

Assesseurs : GRESSIER Bernard, PU-PH Pharmacologie, Faculté de pharmacie de Lille

Membre extérieur : PERDICARO Joseph, Docteur en pharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87

M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80

Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82
-----	------	-----------------	---------------------------	----

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86

M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85

Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

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

Remerciements

A Monsieur Gressier, mon directeur de thèse pour ses conseils avisés et son aide précieuse lors de la réalisation de ma thèse.

A Monsieur Dine, Président de thèse, d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

A Monsieur Perdicaro, Docteur en Pharmacie, de m'avoir accueillie, accompagnée et transmis ses compétences lors la réalisation de mon stage de pratique professionnelle dans son officine.

A Monsieur Galerneau, Docteur en Pharmacie, qui m'a guidée dans mes premiers pas dans le monde de l'officine.

Aux différents collègues de stage et d'emplois étudiants qui m'ont beaucoup aidée à apprendre mon futur métier.

A Florian, mon compagnon de m'avoir toujours soutenue, de la PACES jusqu'à la fin de mes études, même dans les moments de doute et de stress. Merci d'être là pour moi chaque jour depuis plus de 7 ans.

A mes parents pour leur soutien sans faille pendant tout mon cursus. Merci de m'avoir permis de suivre la voie que je désirais.

A ma petite sœur d'être là pour m'écouter quand j'en ai besoin.

A mes amis de la faculté de pharmacie : à Romain, Ophélie et aux deux membres de mon trinôme de la faculté de pharmacie, Constance et Caroline avec qui j'ai partagé des moments de révisions, de travail mais aussi des moments de joie.

A Mariette, mon amie du lycée qui a su toujours m'écouter, me comprendre et m'encourager.

TABLE DES ABREVIATIONS

Abréviation	Signification
11-OH-THC	11-hydroxy-tétrahydrocannabidiol
2-AG	2-arachidonoylglycérol
5HT	Sérotonine
ACC	Acétyl-CoA-carboxylase
AEA	Anandamide
AGRP	Agouti gene related protein
AINS	Anti inflammatoire non stéroïdien
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMPc	AMP cyclique
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament
ANTI H1	Anti histaminiques H1
AP	Activité physique
ARNm	Acide ribonucléique messager
ATP	Adénosine triphosphate
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
BHE	Barrière hématoencéphalique
CART	Cocain amphetamin related transcript
CBC	Cannabichromène
CBCV	Cannabichromévarine
CBD	Cannabidiol
CBG	Cannabigérol
CBGA	Acide cannabigérolique
CBGV	Cannabigérovarine
CBL	Cannabicyclol
CBN	Cannabinol
CCK	Cholécystokinine
CHS	Syndrome d'hyperémèse cannabinoïde
CIPN	Neuropathie induite par la chimiothérapie

CM	Centimètre
CMB	Circonférence musculaire brachiale
CRH	Corticotropin releasing hormone
CTZ	Chemoreceptor trigger zone
CV	Cardiovasculaire
CYP	Cytochrome P
DMNX	Noyau moteur dorsal du nerf vague
DVC	Complexe vagal dorsal
EN	Échelle numérique
EVA	Échelle visuelle analogique
FAAH	Hydrolase des amides d'acides gras
FDA	Food and drug administration
G	Gramme
GABA	Gamma-amino-butyric acid
GDP	Guanosine diphosphate
GIRK	G-protein activated inwardly rectifying K ⁺ current
GLP1	Glucagon-like-peptide-1
GPCR	Récepteur couplé aux protéines G
GRK	G protein-coupled receptor kinase
Gs	G stimulatrice
GTP	Guanosine triphosphate
HAS	Haute autorité de santé
IFN	Interféron
IL	Interleukine
IM	Intramusculaire
IMC	Indice de masse corporelle
IV	Intraveineux
JNK	Jun N-terminal kinase
JO	Journal officiel
KCAL	Kilocalorie
KG	Kilogramme
L	Litre

LI	Libération immédiate
LP	Libération prolongée
SC	Sous cutané
MAPK	Mitogen-activated protein kinases
ERK	Extracellular signal regulated kinases
MCR	Récepteur à la mélanocortine
MG	Milligramme
NADA	N-arachidonoyldopamine
NGG	Néoglucogenèse
NK1	Neurokinine 1
NMDA	Acide N-méthyl-D-aspartique
NPY	Neuropeptide Y
NSCLC	Cancer du poumon non à petites cellules
NTS	Noyau du tractus solitaire
NV	Nausées et vomissements
NVIC	Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie
ONU	Organisation des nations unies
ORL	Oto rhino laryngologique
PKA	Protéine kinase A
POMC	Proopiomélanocortine
PPARalpha	Récepteur alpha activé par les proliférateurs de peroxysomes
RGO	Reflux gastro œsophagien
RHD	Règles hygiéno diététiques
ROS	Espèces réactives de l'oxygène
SAF	Fatty acid synthase
SNC	Système nerveux central
SREBP1	Sterol regulatory element binding protein 1
TGI	Tractus gastro intestinal
THC	Tétrahydrocannabinol
THCV	Tétrahydrocannabivarine
TNF	Facteur de nécrose tumorale

TRPV1	Transient receptor potential vanilloid type 1
UCP	Protéine découplante
VO	Voie orale

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
I. LES CANNABINOÏDES	2
1) QUELQUES GENERALITES.....	2
a. <i>Point d'actualité</i>	2
b. <i>Histoire</i>	3
c. <i>Description botanique et classification taxonomique</i>	8
d. <i>Epidémiologie</i>	11
e. <i>Les modes de consommation possibles</i>	13
f. <i>Les effets néfastes</i>	15
g. <i>Que dit la législation dans le monde ?</i>	16
2) DES CANNABINOÏDES NATURELS AUX CANNABINOÏDES SYNTHETIQUES.....	20
a. <i>Les phytocannabinoïdes</i>	20
1. Le delta 9 (et delta 8) trans tétrahydrocannabinol THC	20
2. Le cannabidiol CBD	21
3. Le cannabinol CBN	22
4. Le cannabichromène CBC	23
5. Le cannabigérol CBG	23
6. Le tétrahydrocannabivarine THCV.....	24
7. Cannabivarine CV	24
8. Autres phytocannabinoïdes	25
9. Le Sativex	25
b. <i>Le système endocannabinoïde</i>	26
1. Les cannabinoïdes endogènes	26
2. Les récepteurs cannabinoïdes endogènes.....	27
3. Rôles et effets des endocannabinoïdes	30
c. <i>Les cannabinoïdes de synthèse</i>	33
1. Le dronabinol (Marinol)	33
2. Le Nabilone	34
3. Autres.....	35
II. UTILISATION DES CANNABINOÏDES DANS LES NAUSEES ET VOMISSEMENTS DUS A LA CHIMIOTHERAPIE ANTICANCEREUSE	35
1) NAUSEES ET VOMISSEMENTS DUS A LA CHIMIOTHERAPIE	35
a. <i>Physiopathologie</i>	35

b.	<i>Classification des nausées et vomissements de chimiothérapie</i>	39
c.	<i>Potentiel émétisant des molécules chimiothérapeutiques</i>	41
d.	<i>Les facteurs de risque d'apparition de NVIC</i>	43
2)	LES TRAITEMENTS CLASSIQUES	44
a.	<i>Les antagonistes dopaminergiques</i>	44
b.	<i>Les antagonistes sélectifs des récepteurs 5HT3</i>	46
c.	<i>Les corticostéroïdes</i>	48
d.	<i>Les antagonistes sélectifs des récepteurs NK-1</i>	48
e.	<i>Traitements alternatifs et conseils hygiéno diététiques</i>	49
3)	LE RÔLE DU SYSTÈME ENDOCANNABINOÏDE DANS LES NAUSEES ET VOMISSEMENTS	50
a.	<i>Médicaments et substances utilisés</i>	52
b.	<i>Rôle des cannabinoïdes dans les nausées et vomissements chimio induits</i>	54
III.	ROLE DES CANNABINOÏDES SUR L'APPETIT ET APPLICATION EN ONCOLOGIE	57
1)	ANOREXIE LIEE AU CANCER	57
a.	<i>Physiopathologie</i>	57
b.	<i>Symptômes et causes</i>	60
c.	<i>Diagnostic</i>	60
1.	<i>Méthodes anthropométriques</i>	60
2.	<i>Analyse biologique</i>	61
d.	<i>Conséquences néfastes</i>	62
e.	<i>La cachexie cancéreuse</i>	62
2)	TRAITEMENT DE LA PERTE D'APPETIT	63
a.	<i>Traitements orexigènes</i>	63
1.	<i>Les corticostéroïdes</i>	63
2.	<i>Les progestatifs de synthèse</i>	64
3.	<i>Autres médicaments</i>	64
b.	<i>Prise en charge nutritionnelle</i>	65
1.	<i>Alimentation orale enrichie</i>	65
2.	<i>Nutrition artificielle</i>	66
c.	<i>Règles hygiéno diététiques et conseils</i>	67
3)	ROLE DES CANNABINOÏDES DANS LA STIMULATION DE L'APPETIT	67
IV.	LES CANNABINOÏDES ET LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR DU CANCER	76
1)	LA DOULEUR	76
a.	<i>Définition</i>	76
b.	<i>Types de douleur</i>	76
c.	<i>Les causes</i>	77
1.	<i>Douleurs dues à la tumeur</i>	77
2.	<i>Douleurs liées aux traitements</i>	78

3.	Douleurs liées aux soins et aux examens médicaux	78
d.	<i>Évaluation de la douleur</i>	79
2)	LES TRAITEMENTS CLASSIQUES	81
a.	<i>Les antalgiques de palier 1</i>	81
b.	<i>Les antalgiques de palier 2</i>	81
c.	<i>Les antalgiques de palier 3</i>	82
d.	<i>Traitements des douleurs neuropathiques</i>	86
e.	<i>Soulager par des techniques non médicales</i>	86
3)	ROLE DES CANNABINOÏDES	88
a.	<i>Dans le traitement de la douleur</i>	88
b.	<i>Dans le traitement de la neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie</i>	90
V.	L'EXPERIMENTATION EN FRANCE	91
	CONCLUSION	94
	BIBLIOGRAPHIE	95

Introduction

Le cancer est une maladie provoquée par la transformation de cellules qui deviennent anormales et prolifèrent de façon excessive. Ces cellules dérégées finissent par former une masse qu'on appelle tumeur maligne. Les cellules cancéreuses ont tendance à envahir les tissus voisins et à se détacher de la tumeur. Elles migrent alors par les vaisseaux sanguins et les vaisseaux lymphatiques pour aller former une autre tumeur (métastase).

Les cancers sont de mieux en mieux soignés par des traitements de plus en plus efficaces. Cependant, ces traitements présentent de nombreux effets indésirables comme la chute des cheveux, des nausées et vomissements, des diarrhées, des baisses de globules blancs, globules rouges et/ou des plaquettes, des lésions de la bouche, des engourdissements et fourmillements des mains et des pieds, des troubles cutanés et une fragilisation des ongles, etc.

Le cancer en lui-même peut aussi provoquer une perte de poids très importante ou encore des douleurs.

Les soins oncologiques de support constituent un enjeu très important pour les patients atteints de cancer. Il est possible d'utiliser l'allopathie, la phytothérapie ou encore l'homéopathie qui, quant à elle, a l'avantage de ne pas présenter de contre-indications ni d'interactions médicamenteuses.

Depuis plusieurs années, les composants présents à l'intérieur du cannabis appelés phytocannabinoïdes sont étudiés pour leur potentiel thérapeutique dans les nausées et vomissements liés à la chimiothérapie, la douleur ou encore dans l'anorexie liée au cancer.

Le problème est que la prescription des médicaments contenant des cannabinoïdes est très compliquée. En effet, au centre hospitalier de Lille, seuls deux médecins de l'hôpital Swynghedauw (centré sur la douleur et la rééducation) prescrivent du cannabis thérapeutique dans le cadre de l'expérimentation en cours et la prescription ainsi que la traçabilité, en pratique sont très contraignantes. Le problème est le même du côté des pharmaciens qui doivent suivre une formation. Les patients contournent parfois le cadre réglementaire trop difficile en allant chercher leurs médicaments en Belgique ou en Suisse. Pourtant, le cannabis médical aide de nombreux patients, comme Régine, 73 ans, atteinte d'une myélite d'origine indéterminée. Elle souffrait d'atroces douleurs et ne dormait plus la nuit jusqu'à ce qu'un médecin de l'hôpital de Lille lui prescrive du cannabis médical, via une pipette orale, avec une posologie progressive. Maintenant, ses douleurs ont disparu et elle peut enfin dormir, sans se plaindre d'effets indésirables du traitement. Ses articulations vont mieux et elle retrouve un peu de force dans la

jambe gauche. De plus, son pharmacien a accepté de gérer les papiers pour obtenir l'agrément et de passer la formation pour suivre au mieux sa patiente. Ce témoignage présage tous les enjeux futurs du cannabis thérapeutique. (1) L'expérimentation concernant le cannabis médical sera suivie par un comité scientifique temporaire mis en place par l'ANSM. (2)

Dans un premier temps, nous étudierons des généralités sur les cannabinoïdes, puis nous verrons leur utilisation probable dans les nausées et vomissements dus à la chimiothérapie anticancéreuse. Nous analyserons ensuite le rôle des cannabinoïdes dans la perte de poids liée au cancer et enfin nous développerons le potentiel de ces substances dans la douleur cancéreuse.

I. Les cannabinoïdes

1) Quelques généralités

a. Point d'actualité

Après de longues années de débats, d'hésitations, et malgré toutes les controverses encore d'actualité, l'expérimentation du cannabis médical a enfin commencé. En effet, malgré le décret d'octobre 2020 acté par la loi de financement de la Sécurité Sociale autorisant l'expérimentation du cannabis thérapeutique, celle-ci a commencé le 26 mars 2021 en France, retardée notamment par la pandémie de Covid-19. Cette expérience durera deux ans et intéressera environ 3000 patients. La première prescription était initialement prévue au centre hospitalier universitaire de Clermont-Ferrand puis 215 centres de référence dans 170 hôpitaux se sont impliqués dans l'expérimentation. La première consultation aura obligatoirement lieu dans un de ces centres de référence, avec des patients déjà suivis dans ces services hospitaliers spécialisés ou adressés par leur médecin traitant. Cependant, la décision d'inclure ou non le patient revient aux médecins spécialistes des centres. De plus, la liste d'éligibilité des patients est limitée à certaines maladies rares dont les traitements existants apportent un soulagement insuffisant ou sont mal tolérés par le patient, selon l'ANSM. Nous retrouvons notamment dans cette liste certaines formes d'épilepsies, de douleurs neuropathiques, d'effets secondaires de la chimiothérapie, de situations de soins palliatifs ou certaines douleurs de sclérose en plaques. L'expérimentation concerne majoritairement les adultes même si certains enfants avec des

formes d'épilepsie réfractaires aux traitements ou ayant des cancers pourront en faire partie aussi. Les médicaments utilisés sont surtout des huiles par voie orale ou des fleurs séchées par inhalation avec un vaporisateur importées. Ces médicaments à base de cannabis thérapeutique possèdent différents dosages en THC et en CBD. Leur prescription est soumise en partie à la réglementation des stupéfiants (le cannabis étant illégal en France) et doit donc se faire sur une ordonnance sécurisée pour 28 jours maximum. (3)

La prescription initiale doit obligatoirement se faire en milieu hospitalier par un médecin spécialiste. Par la suite, le médecin généraliste, à condition d'être formé et volontaire, pourra faire le renouvellement. Cette expérimentation de 2 ans du cannabis thérapeutique sera réévaluée 6 mois avant sa fin par le Parlement afin de décider s'il faut lui donner suite. Dans le monde, la France a mis du temps avant d'autoriser le cannabis thérapeutique. En effet, celui-ci est déjà autorisé au Canada, dans certains États américains ou encore en Israël.(4)

Tout au long de l'expérimentation, le comité scientifique temporaire créé par l'ANSM effectue le suivi. Ce comité comprend 13 membres dont 4 patients et des professionnels de santé, médecin généraliste, spécialistes des indications thérapeutiques retenues pour le cannabis médical, pharmaciens et représentants des centres régionaux de pharmacovigilance et des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance. Ce comité est présidé par Nicolas Authier, médecin psychiatre spécialisé en pharmacologie, addictologie et traitement de la douleur. Ce comité suit le nombre de patients inclus par indication et par structure, les difficultés rencontrées, le suivi et les modalités de dispensation, la répartition géographique, etc. Il participera aussi à l'analyse globale de l'expérimentation destinée à être remise au gouvernement 6 mois avant la fin de l'expérimentation.(2)

Au total, la France est le vingt-deuxième pays de l'Union européenne à autoriser le cannabis thérapeutique après notamment l'Allemagne, le Luxembourg ou encore le Portugal.(5)

b. Histoire

Le chanvre, sous espèce de plantes de l'espèce *Cannabis sativa* est l'une des premières cultivées l'Homme. (6)

En effet, les premières preuves de l'exploitation du cannabis par les humains remontent à plus de 10000 ans, à la fin de l'ère glaciaire. (5)

Quant aux premières traces de son usage, elles ont été retrouvées au Néolithique, en Chine, il y a plus de 4000 ans avant notre ère. Selon les archéologues, elle était cultivée pour ses fibres.

En dehors de son utilisation pour les fibres textiles, il est difficile de savoir s'il y avait déjà un usage récréatif à cette époque. Cependant, des graines brûlées ont été retrouvées dans certains sites archéologiques ce qui laisse suggérer que les propriétés psychoactives du cannabis étaient sûrement déjà connues voire recherchées.

Pendant l'Antiquité, en Égypte Antique, le papyrus d'Ebers rédigé en 1550 avant Jésus Christ mentionne une utilisation médicinale du chanvre pour soigner les inflammations vaginales, pour induire des contractions à l'accouchement ou encore pour les affections des ongles de pieds. (6)

A la même époque, vers 1500 avant Jésus Christ, l'une des premières références mentionnant le cannabis est l'Atharva Veda, un ensemble de textes religieux des peuples Indiens. (5) En Inde, l'utilisation du cannabis était très répandue et banale, en tant que médicament, mais aussi pour son utilisation récréative. Ils utilisaient même une boisson considérée comme sacrée à base de cannabis, qui éloignerait le Mal et qui serait une source de bonheur, de joie et de liberté pour les Indiens. Quant à l'usage médicinal, le cannabis était utilisé par les Indiens pour ses effets analgésique, anticonvulsivant, hypnotique, tranquillisant, anti-inflammatoire, antibiotique, antiparasitaire, antispasmodique, stimulant de l'appétit, diurétique, aphrodisiaque, antitussif et expectorant.

En Chine, les graines de cannabis étaient utilisées à l'époque de l'empereur Shen-Nung dans les années 2700 avant Jésus-Christ pour les douleurs rhumatismales, la constipation intestinale, les troubles de l'appareil reproducteur féminin ou encore le paludisme. Cependant, c'est seulement au Ier siècle de notre ère que ses traditions orales ont été reportées à l'écrit dans la plus ancienne pharmacopée du monde, le pen-ts'ao ching. Actuellement, les graines de cannabis sont surtout utilisées à des fins laxatives et sont très intéressantes car elles ne possèdent pas de THC qui est le composé psychoactif de la plante.

En Chine, au IIème siècle, le texte « Ho Han Shu » décrit une utilisation par Hua To, un chirurgien du cannabis, plus précisément d'une huile, appelée máyou (mélange de résine de cannabis, de Datura et de vin) pour effectuer des opérations chirurgicales sans douleur. En revanche, on retrouve peu de preuves de la connaissance des propriétés psychoactives par les Chinois mis à part une mention dans le Pen Ts'ao Ching des effets d'une trop grande quantité de cannabis ingérée qui donnerait des hallucinations ou ferait « voir des démons ».

Chez les Grecs et les Romains, les références au cannabis sont rares. (7) Ils l'utilisaient principalement comme fibre pour les cordes et les toiles à voile de leurs navires et consommaient parfois les graines et inflorescences comme nourriture. Vers le Ier siècle, Pline

l'Ancien a écrit un « *Naturalis historia* » où il décrit les effets positifs et négatifs du cannabis. Parmi ceux-ci, on lui prête la capacité d'extraire les vers et parasites des oreilles, de détendre les contractions et articulations, de guérir la goutte, de soulager les brûlures mais avec des effets négatifs comme l'impuissance chez l'homme ou encore des maux de tête. Toujours au Ier siècle, en 100 après JC, Dioscoride, médecin grec de Néron, mentionne dans « *De materia medica* » son utilisation comme plante médicinale avec notamment ses propriétés analgésiques, pour réduire les inflammations et œdèmes, principalement sous forme de jus ou d'infusion de graines riches en cannabinoïdes. Au IIème siècle, en 170 après JC, Galien, médecin grec le plus célèbre, fait mention du cannabis dans deux ouvrages, avec ses effets en cas de consommation excessive de gâteaux contenant des graines de chanvre, entraînant relaxation, hilarité et euphorie mais avec comme effets indésirables d'entraîner une soif intense, la paresse et des difficultés de digestion. Que ce soit Pline l'Ancien, Dioscoride ou Galien, les trois s'accordent pour prêter des propriétés pour traiter les maux d'oreille du jus de cannabis.

L'usage médical du cannabis est resté longtemps très intense en Inde et par la suite, il s'est propagé au Moyen-Orient et en Afrique. En Arabie, des médecins connus comme Avicenne en 1000 après Jésus Christ, ont mentionné un usage du cannabis comme diurétique, digestif, anti-flatulent, pour « nettoyer le cerveau » et apaiser les douleurs des oreilles. Le cannabis est connu en Afrique depuis au moins le XVème siècle et a sûrement été amené là-bas grâce aux Indiens. En Afrique, la plante était utilisée pour la morsure de serpent, pour faciliter l'accouchement, pour le paludisme, la fièvre, l'anthrax, l'asthme ou encore la dysenterie. (5)

En Amérique, l'usage du cannabis a commencé en Amérique du Sud, notamment au Brésil au XVIème siècle où les graines sont apportées par les esclaves africains d'Angola. C'est pourquoi les synonymes de cannabis au Brésil (maconha, diamba, liamba, etc) tiennent leur origine de la langue angolaise.

En Europe, les références à un usage médical du cannabis à cette époque sont rares. On pense que le cannabis sativa a été introduit pour la première fois en Europe par les Scythes comme l'a dit Hérodote en 430 avant Jésus Christ. (8) Ils connaissaient les utilisations au Moyen-Orient et en Afrique mais il y a eu de nombreuses confusions avec l'opium. Au Moyen âge, les européens (notamment l'empereur Charlemagne) utilisaient surtout le cannabis pour ses fibres (pour confectionner des vêtements, cordages et voiles). En 1532, le physicien français François Rabelais publie *Gargantua et Pantagruel* dans lesquels il fait mention du cannabis pour soigner la douleur, les plaies et brûlures. Il évoque même les propriétés psychotropes du « *Pantagruélium* » comme il nomme le cannabis. (9)

L'introduction réelle du cannabis dans la médecine occidentale date du milieu du XIXème siècle grâce aux travaux de William B. O'Shaughnessy, médecin irlandais et grâce au livre de Joseph Moreau, un psychiatre français. En 1839, William publie l'ouvrage « *Sur les préparations du*

chanvre indien ou gunjah » et propose à l'Académie des sciences de Grande Bretagne le cannabis dans le traitement de l'épilepsie et des spasmes musculaires du tétanos et de la rage après les avoir testés dans diverses expériences humaines. Quant à Moreau, il a expérimenté différentes préparations de cannabis pour étudier les maladies mentales. Les recherches de Moreau et d'O Shaughnessy ont été très importantes notamment à cause du peu d'options thérapeutiques pour des maladies infectieuses comme la rage, le choléra ou le tétanos. A cette même époque, plus précisément, en 1844, Théophile Gautier et le docteur Moreau de Tours fondent le club des Hashischins ce qui veut dire « mangeurs d'herbe » (Pisanti). Ce club organise des soirées où de nombreux artistes français se réunissent pour consommer du haschisch, très en vogue et n'étant pas interdit à l'époque.

L'usage médical du cannabis s'est ensuite répandu dans toute l'Europe et a atteint ensuite l'Amérique du nord. En 1860, la première conférence clinique sur le cannabis a eu lieu en Amérique et par la suite, dans la seconde moitié du XIXème siècle, plus de 100 articles scientifiques ont été publiés en Europe et aux Etats Unis sur les effets thérapeutiques du cannabis.

C'est à la fin du 19^{ème} siècle et au début du 20^{ème} siècle que la médecine occidentale et les laboratoires ont commencé à commercialiser des extraits ou teintures de cannabis comme Merck en Allemagne, Burroughs-Wellcome en Angleterre, Bristol-Meyers Squibb, Parke-Davis ou encore Eli Lilly aux États-Unis. Les indications médicales du cannabis ont été résumées en 1924 dans un ouvrage appelé Analytic Cyclopedia of Practical Medicine de Sajous en 3 grandes parties : sédatif et hypnotique, analgésie, et autres utilisations (notamment pour améliorer l'appétit et la digestion). En Europe et aux États Unis, les teintures de chanvre ont été très vendues en officine pour être ensuite remplacées par l'aspirine.

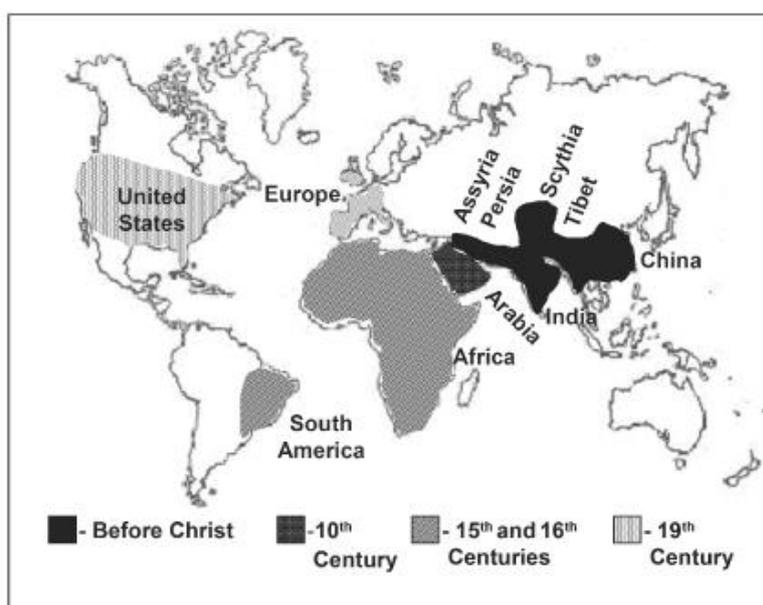


Figure 1: Début de l'utilisation du cannabis en médecine selon les continents(5)

Par la suite, dans les années 1920 et 1930, le cannabis change d'image et passe du statut de « bonbon anodin » à un important problème de santé publique, surtout aux États-Unis où le marché noir est envahi par le cannabis. C'est à ce moment que des campagnes de prévention sont mises en place pour dissuader les gens de consommer avec des slogans marquants comme « Marijuana is devil » ou « The weed of madness » (l'herbe de la folie). Le trafic de cannabis étant en croissance continue, la convention internationale de Genève est alors signée en 1925 pour combattre cela en incluant le cannabis et le haschich à la liste des drogues dangereuses et illicites. (8) A ce même moment, l'arrivée de fibres exotiques comme le jute ou le sisal et de fibres synthétiques comme le nylon ont supplanté l'usage du cannabis comme fibre textile.

A la fin des années 1930, un culte qui incite à la consommation de cannabis appelé « rastafari » s'est répandu dans les Caraïbes, où 60 à 70% de la population jamaïcaine en consomme. C'est pourquoi le gouvernement a décidé en 1941 de mettre en place les sanctions les plus sévères du monde mais suite à l'indépendance de la Jamaïque, en 1962, la loi a été assouplie. Le trafic et la consommation de cannabis a alors repris.

Dans les années 60, des variétés possédant une faible teneur en THC vont être mises au point afin de limiter l'impact de ses effets psychotropes. En 1964, un professeur israélien Raphael Mechoulam isole le THC.

En 1976, le cannabis à usage personnel même non médical est dépénalisé aux Pays-Bas.

Depuis les années 1990, on voit que la culture du cannabis a beaucoup changé. En effet, il n'est pas rare que les usagers fassent de l'autoculture de chanvre en appartement, en maison ou dans leur jardin. Le gros problème est que la teneur en THC du cannabis augmente de plus en plus au fil des années et donc sa dangerosité aussi.

En France, seule une expérimentation commence depuis 2021.

8000 avant J.-C.	2737 avant J.-C.	1700 avant J.-C.	1500 avant J.-C.	I ^{er} siècle	I ^{er} siècle	I ^{er} siècle	IV ^{ème} siècle	1563	1800
Premières traces de culture du chanvre en Asie par l'homme.	Première mention du cannabis médical en Chine dans le traité des plantes médicinales de Shennong.	Le papyrus du Romesséum (Égypte) décrit les différentes voies d'administration du cannabis médical.	Le papyrus Ebers (Égypte) mentionne des formules qui utilisent le cannabis pour soulager la douleur et l'inflammation.	Pline l'Ancien, naturaliste romain, prodigue des conseils sur l'utilisation médicale du cannabis.	Galen, médecin grec, fait mention du cannabis dans deux de ses ouvrages.	Hua To, chirurgien chinois, utilise le cannabis comme anesthésiant.	Oribase, médecin romain, décrit l'utilisation thérapeutique des graines de cannabis.	Garcia de Orta, médecin botaniste portugais, publie <i>Coloques des simples et des drogues de l'Inde</i> qui décrit les bienfaits du cannabis.	Bonaparte, lors de la campagne d'Égypte, interdit par décret la consommation de haschich et de graines de cannabis.
1839	1840	1850	1866	1890	1915	1937	1941	1961	1964
William O'Shaughnessy, médecin irlandais, propose à l'Académie des sciences de Grande-Bretagne le cannabis dans le traitement de l'épilepsie et du tétanos.	Le François Lous-Rémy Aubert-Roche publie un traité dans lequel il affirme que le haschisch a permis de guérir des malades atteints de la peste.	Le cannabis entre dans la pharmacopée américaine pour le traitement des douleurs neurologiques, de l'épilepsie...	Le cannabis entre dans la 3 ^{ème} édition de la pharmacopée française.	Sir Russel Reynolds, médecin personnel de la reine Victoria, écrit dans <i>The Lancet</i> : « Le chanvre, administré avec précaution, est la plus précieuse des médecines que nous possédons »	La Californie interdit le cannabis.	La Marijuana Tax Act porte un coup d'arrêt au cannabis médical.	Le cannabis est retiré de la pharmacopée nord-américaine.	Convention unique de l'ONU sur les stupéfiants : le cannabis, l'opium, et la coca sont déclarés illégaux.	En Israël, Raphael Mechoulam identifie le THC comme le principal composant psychoactif du cannabis.
1970	1996	2001	2003	2006	2011	2013	2013-2018	Déc. 2018	Janv. 2019
Loi française punit l'usage du cannabis d'un an d'emprisonnement et de 3 750 € d'amende.	La Californie est le premier État américain à autoriser le cannabis médical.	Le Canada est le premier pays à autoriser le cannabis médical.	Les Pays-Bas autorisent le cannabis médical.	Israël autorise le cannabis médical.	La Suisse autorise le cannabis médical.	L'Italie autorise le cannabis médical.	De plus en plus de pays autorisent le cannabis médical.	En France, le CSST estime qu'il est pertinent d'autoriser l'usage du cannabis à usage médical.	L'Organisation mondiale de la santé (OMS) propose de déclasser le cannabis du tableau IV des stupéfiants, ce qui revient à reconnaître l'utilité de ce produit à des fins médicales.
Fév. 2019	Oct. 2019	2020							
Le Parlement européen approuve une résolution demandant que, dans tous les pays de l'Union européenne, les praticiens puissent prescrire des traitements à base de cannabis médical.	Vote de l'Assemblée nationale en faveur de l'expérimentation du cannabis thérapeutique.	Démarrage en France de l'expérimentation Cannabis Médical.							

Figure 2: Résumé des principaux événements historiques concernant le cannabis(10)

c. Description botanique et classification taxonomique

La plante de cannabis ou de chanvre appartient à la famille des Cannabacées et à l'ordre des Urticales. (8)

Selon la classification(11),

Classe : Plantae

Sous classe : Trachéobiontes ou trachéophytes (plantes vasculaires)

Super division : Spermatophytes (plantes à graine)

Division : Magnoliophytes (plantes à fleurs)

Classe : Magnoliopsida (Dicotylédones)

Ordre : Rosales

Famille : Cannabaceae

Genre : Cannabis

Espèce : il y en a plusieurs

La famille des Cannabaceae comprend 3 genres principaux : Cannabis, Humulus (qui inclut le houblon utilisé dans le brassage de la bière) et Celtis (type d'arbre utilisé à des fins ornementales).

Ce qui nous intéresse, c'est le genre Cannabis.

Le nombre d'espèces a été longuement discuté, mais les experts en ont finalement trouvé 3 principales : Cannabis sativa, Cannabis indica et Cannabis ruderalis.(12)



Figure 3: Les différentes espèces de cannabis (13)

Chaque espèce de cannabis synthétise des phytocannabinoïdes, de nature et de concentration différentes responsables des effets de la plante. La nature et la teneur en principes actifs ou phytocannabinoïdes dépend aussi de la qualité du sol, des conditions climatiques et de la technique de culture.

Seule l'espèce Cannabis ruderalis (chanvre textile) est pauvre en cannabinoïdes et ne produit pas d'effets psychoactifs.

En réalité, on s'intéresse surtout aux espèces Cannabis sativa et indica que la plupart des taxonomistes considèrent comme les deux espèces majeures les plus répandues alors que l'espèce Ruderalis est surtout cultivée dans le nord de l'Himalaya et les États du Sud de l'ex union soviétique. (7)

Le cannabis sativa est l'espèce la plus répandue dans le monde. On le retrouve surtout en Amérique centrale, Asie du Sud Est...(13) C'est une grande espèce fibreuse(9) dont la taille peut atteindre jusqu'à 5 à 6 mètres de hauteur. C'est une plante annuelle à odeur forte. (13) Ses feuilles sont vertes, claires, dioïques, minces, longues et étroites. Elles sont aussi opposées, pétiolées à 5 à 7 segments lancéolés-acuminés, dentés. Les femelles sont munies chacune d'une bractée.



Figure 4: Feuille de cannabis sativa(13)



Figure 5: Fleur de cannabis sativa(13)

Le cannabis sativa possède un fruit subglobuleux lisse. (14)

La principale utilisation du cannabis sativa est industrielle dans les vêtements, cordes, textiles, biocarburants, papiers etc, et il est appelé « chanvre textile ».

Le cannabis sativa possède aussi des utilisations récréatives (selon la composition en CBD et THC) et provoque un effet stimulant.(10)

Le cannabis indica L. est la deuxième espèce la plus fréquente au monde. Son origine est plutôt vers le Moyen-Orient et le sous-continent asiatique, Afghanistan, Inde et Pakistan. (10)

C'est une plante plus petite que l'espèce sativa mais avec plus d'effets psychoactifs. (9)

Cette plante atteint très rarement les 2 mètres et a plutôt l'aspect d'un buisson compact avec des tiges épaisses. Les feuilles sont vert foncé, plus courtes, larges et rondes que celles de Cannabis sativa. Le cannabis indica pousse de manière plus dense que l'espèce sativa d'où l'aspect de buisson. Sa croissance est plus lente mais la floraison plus rapide. Les cannabinoïdes sont surtout retrouvés dans les fleurs et forment des grosses grappes. (10)

Quant à l'espèce Cannabis ruderalis, elle est encore plus petite et mesure entre 30 et 80 cm avec seulement quelques ramifications. Ses feuilles sont ressemblantes à celles de C. indica, larges et à lame épaisse. Sa croissance est courte et elle a la particularité d'avoir une capacité d'auto floraison quelle que soit l'exposition au soleil ce qui est très intéressant. De plus, elle comprend une faible teneur en THC (psychoactif) et une forte teneur en CBD ce qui la rend très intéressante pour la production de thérapeutiques.

En résumé, le cannabis sativa a surtout un effet stimulant contrairement au cannabis indica qui a un effet apaisant et le croisement des deux espèces avec C. ruderalis est aussi possible pour obtenir des espèces avec une capacité d'auto floraison.(10)

d. Epidémiologie

Le cannabis est actuellement la première substance illicite consommée par les adolescents grâce à sa facilité d'accès notamment, ce qui en fait un gros problème de santé publique. En 2018, seulement moins d'un collégien sur quinze dit avoir déjà expérimenté le cannabis mais il faut prendre en compte la marge d'erreur car certains veulent peut-être ne pas le dire. De plus, ce sont souvent les garçons qui expérimentent plus tôt que les filles puis l'écart devient presque nul. Au lycée, 33,1% des élèves ont déjà expérimenté le cannabis contre 44% en 2015 avec une consommation toujours plus importante chez les garçons que chez les filles. (15)

L'âge moyen d'expérimentation est de 15,3 ans. Il est plutôt stable depuis les années 2000. (16)

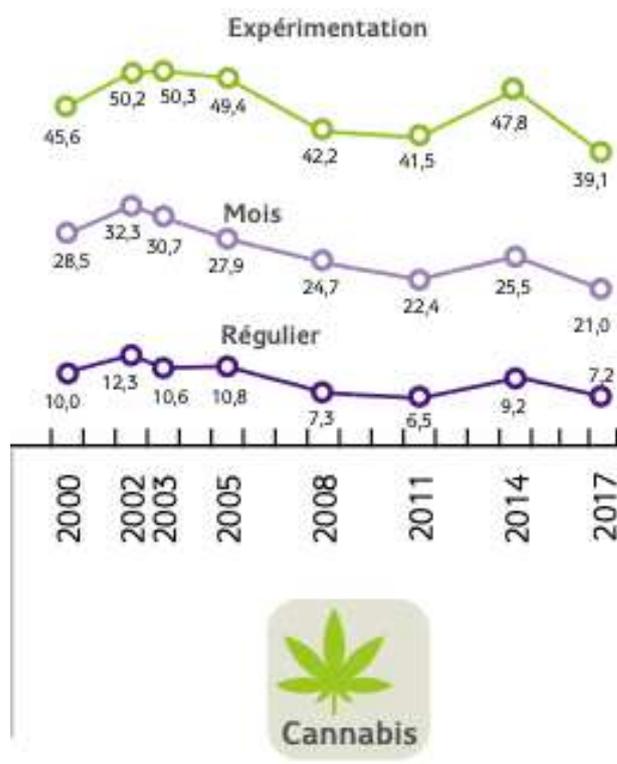


Figure 6: Évolution des différentes sortes de consommations de cannabis chez les jeunes de 17 ans en fonction des années (17)

En se focalisant sur les jeunes de 17 ans, on voit qu'en 2017, près de quatre adolescents sur dix ont déjà fumé du cannabis au cours de leur vie (39,1 %). Cette prévalence est la plus basse depuis les années 2000. La baisse des usages de cannabis concerne l'ensemble des indicateurs : l'usage dans l'année passant de 38,2 % à 31,3 %, l'usage régulier passant de 9,2 % à 7,2 %. Les consommations sont majoritairement masculines, surtout pour l'usage régulier. Quant à la première consommation de cannabis, elle est un peu plus précoce chez les garçons que chez les filles (15,2 ans contre 15,4 ans). (17)

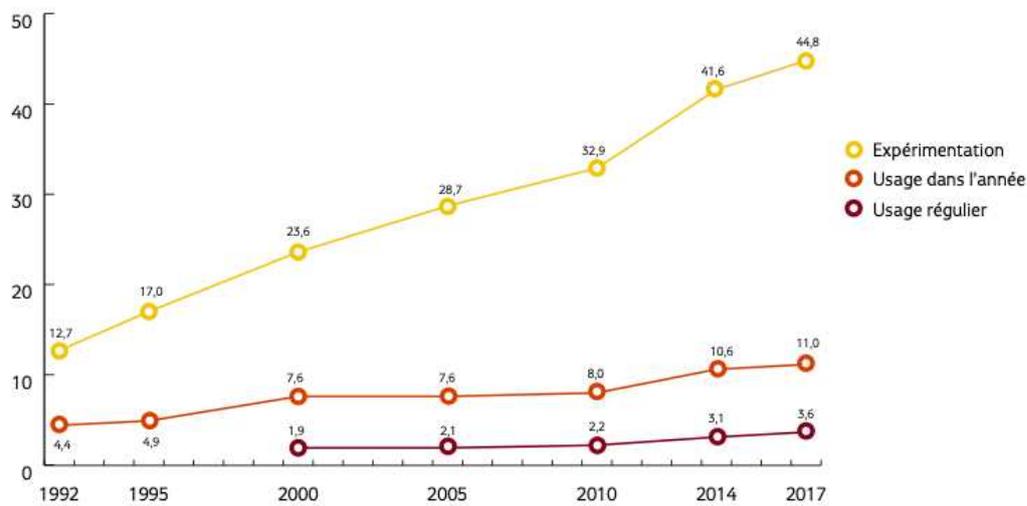


Figure 7: Évolution des niveaux d'usage de cannabis entre 1992 et 2017 chez les 18-64 ans (en %)(17)

Chez les 18-25 ans, les taux d'expérimentation ne font qu'augmenter depuis 1992, pour atteindre en 2017 44,8%.

L'usage dans l'année (au moins une consommation dans l'année) ne fait que croître aussi depuis 1992 pour atteindre 11% en 2017.

Quant à l'usage régulier (une consommation d'au moins 10 fois dans les 30 derniers jours), il augmente aussi légèrement depuis 2000 pour passer de 1,9% à 3,6% en 2017.

On a donc une augmentation significative qui peut en plus, être minimisée à cause du fait que certaines personnes n'osent pas avouer en avoir déjà consommé.

Cette expérimentation adulte concerne beaucoup plus les hommes que les femmes (52,7 contre 37,2%). (18)

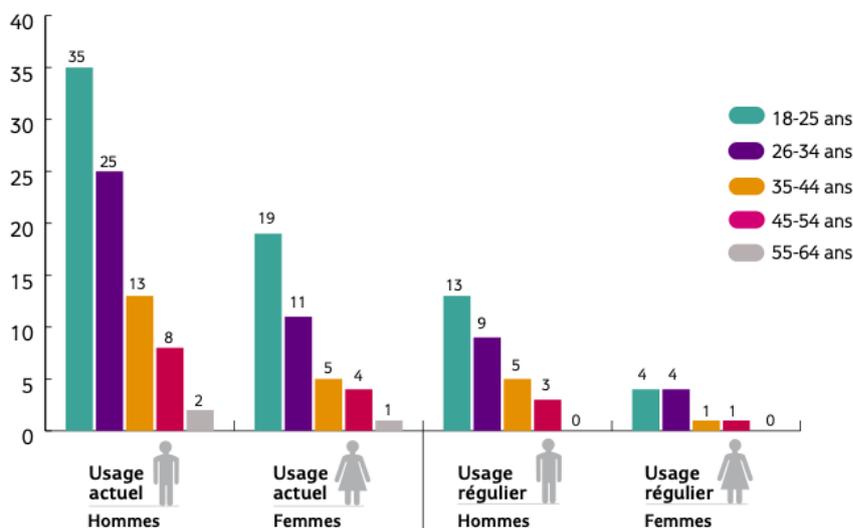


Figure 8: Évolution des usages actuel et régulier du cannabis chez les femmes et les hommes de différentes catégories d'âge(17)

Que ce soit concernant l'usage actuel ou régulier, et peu importe les classes d'âge, les hommes sont plus consommateurs que les femmes.

Tous ces chiffres sur l'usage précoce du cannabis montrent à quel point cette drogue constitue un vrai problème de santé publique et la prévention est nécessaire très tôt pour éviter la dépendance. La France se situe au 10^{ème} rang en Europe en 2018 du plus grand nombre de consommateurs ayant 15 ans au cours du dernier mois. (16)

Le cannabis est donc la drogue illicite la plus consommée et la plus disponible chez les adolescents comme chez les adultes. Pour comparer, l'expérimentation du poppers ne concerne que 3,9% de la population, 2,7% pour les champignons hallucinogènes ou encore 2,6% pour la cocaïne. (16)

Tous ces chiffres sont sûrement sous-estimés car les enquêtes internationales réalisées n'incluent que très peu les personnes les plus marginalisées, qui pourtant consomment beaucoup plus et beaucoup plus souvent des substances psychoactives. De plus, il y a une sous-déclaration de la consommation par les usagers pour plusieurs raisons notamment une honte dans certains cas.

e. Les modes de consommation possibles

Le cannabis existe sous trois formes(19) :

- L'herbe aussi appelée marijuana, beuh ou encore ganja (feuilles, tiges et sommités fleuries récoltées directement puis séchées et pulvérisées). Les appellations sont très différentes entre les pays : par exemple, aux États Unis, on dit marijuana ; au Québec, c'est Marijeanne ; Kif au Maroc, Takrouri en Tunisie, Ganja en Inde, etc. L'herbe possède une concentration en THC comprise entre 5 et 15% et le taux moyen est de 10% alors qu'il était dessous de 5% il y a 30 ans, d'où la dangerosité croissante de l'herbe et le fait qu'elle constitue un problème de santé publique de plus en plus majeur. Cette herbe peut être fumée pure (pétard) ou mélangée à du tabac (joint) sous forme de cigarettes. Elle peut aussi être fumée dans des pipes à kif (shilom), dans des narguillés (chicha) ou des pipes à eau (bang). Elle peut enfin être ingérée dans des boissons ou gâteaux (space cake) dans un contexte plus festif en général. Ce sont ses sommités fleuries qui sont utilisées pour produire de la marijuana et du haschisch (aussi appelé charas, bhang, ganja, dagga, herbe, pot). (8)



Figure 9: Herbe de cannabis(20)

- La résine (Le « Haschisch », Hasch, shit, chichon...) est une poudre brunâtre ou verdâtre compressée avec mélange avec du henné, de la paraffine, de la cire, de la graisse animale ou végétale, de la colle ou encore du curry. Elle peut être sous forme de barrette, de boulette, de savonnette ou de tablette de chocolat. La teneur en THC de la résine est comprise entre 23 et 25%. Son taux a été multiplié par deux en 10 ans. Celle-ci peut être fumée, mélangée à du tabac dans un joint, émiettée après chauffage ou encore ingérée dans des préparations culinaires ou space cake.



Figure 10: Résine de cannabis en savonnette (21)



Figure 11: Résine de cannabis en barrette (22)

- L'huile aussi appelée oil ou goudron qui est la forme la plus concentrée en principe actif. Elle est obtenue après distillation du cannabis haché ou par extraction de la résine par alcool à 90 degrés (suivie d'une évaporation). C'est la forme la plus dangereuse car elle a une teneur très élevée en THC (entre 40 et 80%). Elle peut être consommée fumée dans une cigarette, ingérée dans des confiseries orientales ou dans des infusions au lait entier (pour que le THC puisse se dissoudre dans les graisses).
- Le cannabis peut enfin être utilisé par voie sublinguale dans un médicament appelé le Sativex.

Au niveau toxicocinétique, l'inhalation du cannabis prend 2 à 3 minutes pour être absorbé. La biodisponibilité est de 15 à 50% ; c'est très variable en fonction de l'individu et du mode de consommation. Le pic plasmatique est atteint en 7 à 10 minutes et la concentration plasmatique maximum est atteinte entre 30 à 45 minutes après l'inhalation et varie en fonction de la teneur en THC et de l'utilisateur.

L'absorption par ingestion prend 2 à 4 heures et la biodisponibilité est très variable, entre 5 et 20%. Le pic plasmatique est lui aussi beaucoup plus long à atteindre, en 1 à 3 heures.

Le THC est très lipophile et a un volume de distribution important de 32L/kg et une demi-vie d'élimination de 10,6 heures. Les cannabinoïdes sont métabolisés par les enzymes monooxygénases à cytochrome P450 situés dans le foie.

On remarque aussi que le THC possède une très lente élimination et peut être séquestré dans la graisse d'où une élimination prolongée de certains métabolites dans l'urine des fumeurs réguliers ou encore des phénomènes de flash-back liés au cannabis.

Les deux métabolites principaux chez l'homme sont le 11-OH-THC et le THC-COOH qui sont les mêmes que chez le porc. (23)

f. Les effets néfastes

Il faut tout d'abord distinguer les effets à court terme des effets à long terme du cannabis sur l'organisme.

Tout d'abord, les fleurs et feuilles de cannabis entraînent un bien être, voire une sensation d'euphorie et une augmentation des sensations visuelles, gustatives, auditives et olfactives. Tous ces effets peuvent paraître agréables mais ils peuvent cependant être très dangereux, entraînant notamment des situations dangereuses notamment en voiture. De plus, le cannabis peut entraîner des effets indésirables comme de la confusion, de l'asthénie voire de la somnolence, une diminution des capacités de mémoire, de concentration, d'attention et de

réaction ainsi que de l'anxiété et de la peur. De plus, le cannabis entraîne une hypotension pouvant être sévère et mener au malaise, une tachycardie pouvant entraîner un infarctus du myocarde dans les cas les plus graves ou encore des problèmes au niveau des vaisseaux sanguins. Enfin, consommer du cannabis peut déclencher des troubles psychotiques aigus comme de la paranoïa, des délires ou encore des hallucinations. (24)

Il y a ensuite des effets à long terme, se déclenchant après une consommation chronique quotidienne de cannabis, pouvant survenir sur un temps plus ou moins long pouvant aller de quelques semaines à plusieurs années, et dépendant des individus. En effet, à long terme le cannabis peut entraîner un syndrome amotivationnel diminuant certaines capacités mnésique, intellectuelle, réflexive, décisionnelle ou de concentration. A tous ces effets néfastes s'ajoute le fait que le cannabis est une substance fortement addictogène, cela étant majoré en cas de primo consommation précoce à l'adolescence, ou en cas de consommation régulière et chronique. Toutes ces conséquences néfastes sur la santé peuvent en général se résorber après quelques temps de sevrage mais cela n'est pas systématique. Enfin, si le cannabis est consommé en inhalation, la fumée provoque les mêmes effets indésirables que celle du tabac, comme le risque d'atteinte pulmonaire ou bronchique. (24)

g. Que dit la législation dans le monde ?

Au niveau du droit international, la convention de l'ONU inscrit le cannabis, le pavot à opium et le cocaïer sur le registre des stupéfiants, les rendant illégaux.

Pays	Légalisation de l'usage thérapeutique	Légalisation de l'usage récréatif	Dépénalisation ou assouplissement de la législation
Pays-Bas			1976 : Dépénalisation et autorisation de la consommation et de la vente de cannabis en petites quantités dans les coffee shops

États Unis	État de Californie	1996		
	État de Washington	1998		
Israël		1999		
États Unis : État du Colorado		2000		
Canada		2001		
Pays-Bas		2003		
Suisse		2008		
Lesotho		2008		
Suisse				2012
États Unis	État du Colorado		2012	
	État de Washington		2012	
Italie		2013		
Uruguay			2013	
État de Californie			2016	
Région de Catalogne en Espagne				2017 : Production et consommation de cannabis tolérées dans des associations (Cannabis social club)
Allemagne		2017		
Pologne		2017		
Canada			2018	
Afrique du Sud			2018	
Thaïlande		2018		
Italie				Autorisation de la vente de cannabis light contenant

			moins de 0,5% de THC
Corée du Sud	2019		
Luxembourg		2021	

Concernant la législation en France, en 1970 a été votée une loi qui punit l'usage du cannabis d'un an de prison et de 3750 euros d'amende.

En 2019, cette législation a été allégée en punissant l'usage de stupéfiants d'une amende sous forme de forfait de 200 euros.

En 2020, en France, l'Assemblée nationale vote une loi en faveur de l'expérimentation du cannabis thérapeutique qui débutera en 2021.

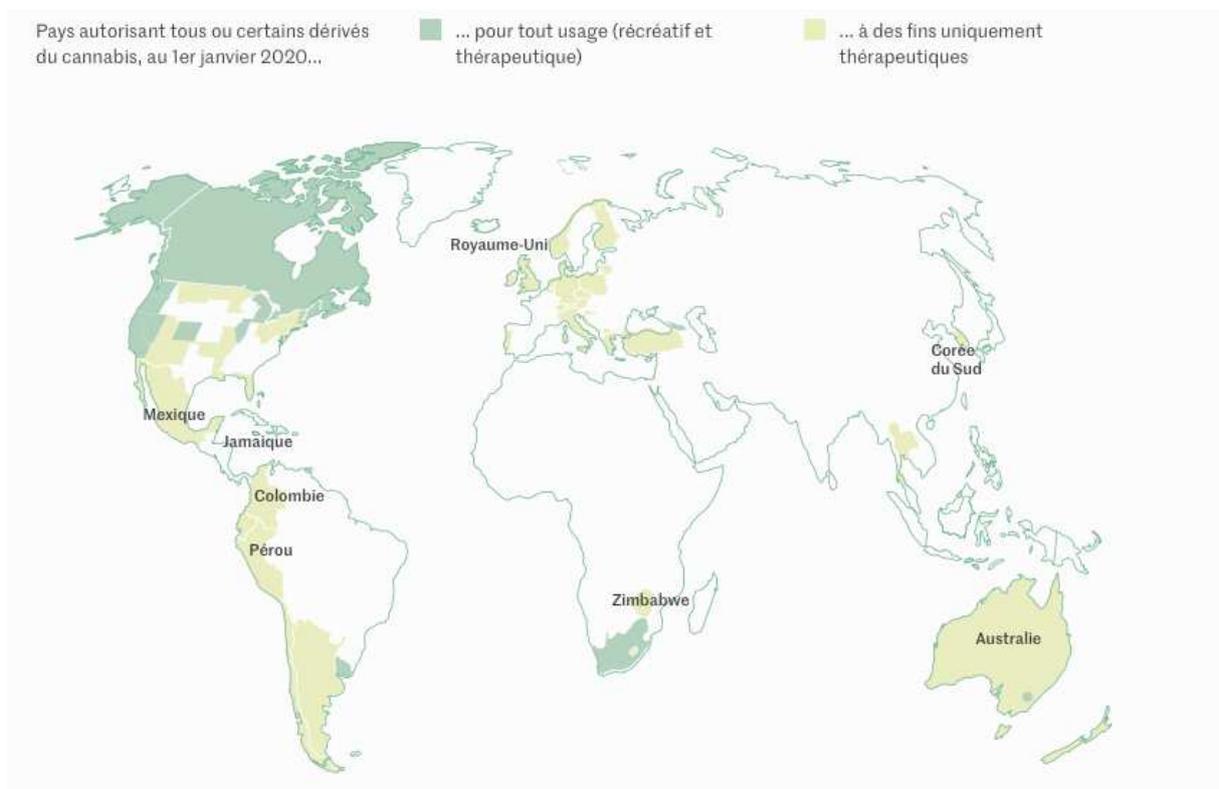


Figure 12: Législation du cannabis dans le monde (25)

Très récemment, le 22 octobre 2021, le gouvernement du Luxembourg a annoncé l'autorisation de la production et de la consommation de cannabis à usage personnel afin de réduire le trafic, qui était très important malgré les sanctions. Cependant, la loi n'est pas encore parue. La culture sera autorisée mais limitée à maximum quatre plants par foyer. En revanche, il n'y a aucune limitation et aucun contrôle des quantités de THC présentes dans le cannabis. (26)

Quant aux Pays Bas, la production de cannabis est prohibée contrairement à certaines croyances et seule sa consommation dans les coffee shops est autorisée.

Quant à Malte, il s'agit du premier pays de l'Union Européenne à avoir voté l'autorisation de cultiver du cannabis le 14 décembre 2021 chez soi afin de lutter contre les trafics illégaux.

Mais le cannabis est utilisé uniquement dans la sphère privée et ne peut pas être vendu. (27)

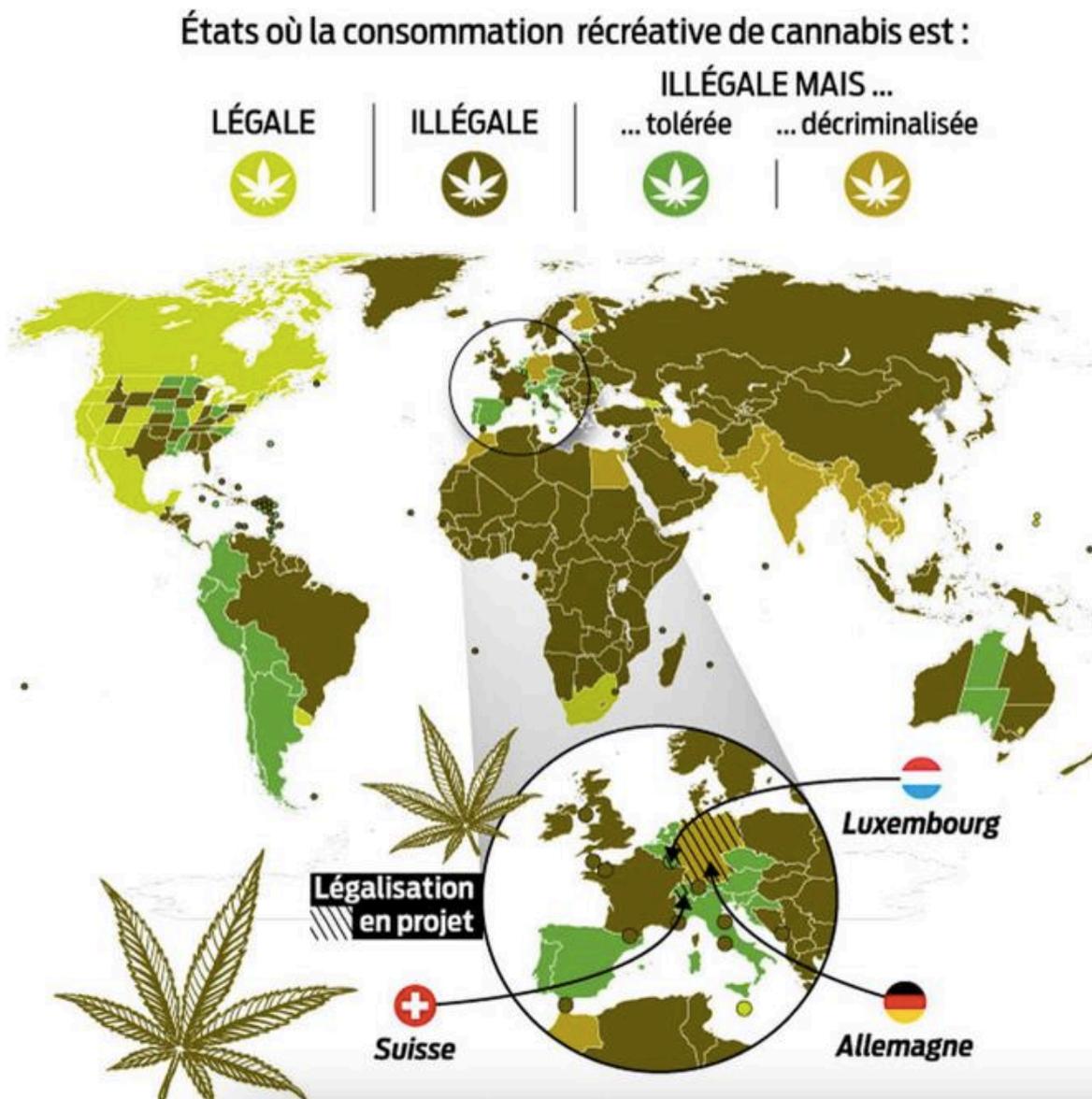


Figure 13: Législation du cannabis récréatif dans le monde (28)

L'Allemagne devrait rejoindre dans les prochaines années la petite liste des pays ayant légalisé l'usage du cannabis.

2) Des cannabinoïdes naturels aux cannabinoïdes synthétiques

a. Les phytocannabinoïdes

Les phytocannabinoïdes sont des composés hydrocarbonés aromatiques intégrant l'oxygène naturels issus de la plante. (29)

1. Le delta 9 (et delta 8) trans tétrahydrocannabinol THC

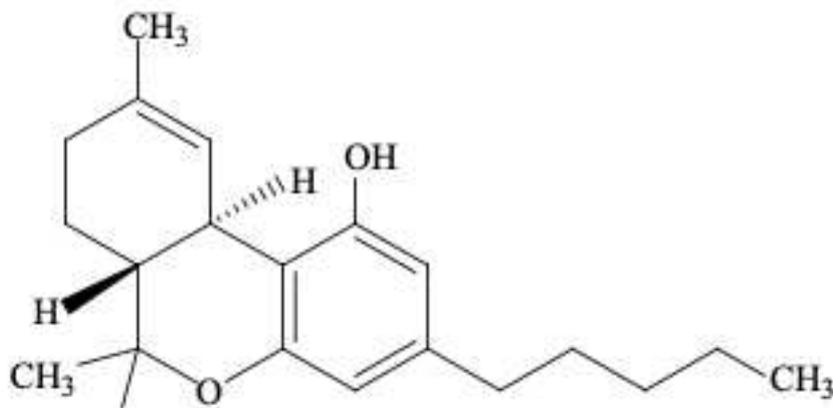


Figure 14: Structure du tétrahydrocannabinol (THC) (30)

Le tétrahydrocannabinol, aussi connu sous le nom de trans-delta9-tétrahydrocannabinol est le composant psychoactif principal du cannabis. Ce constituant est retrouvé dans la résine et sécrété par les glandes du cannabis. L'isolement du tétrahydrocannabinol a été réalisé par Raphael Mechoulam, un scientifique israélien en 1964. Dans la plante de cannabis, le rôle du THC est de la protéger contre les herbivores et les agents pathogènes alors que chez les consommateurs de cannabis, l'effet recherché est l'effet psychoactif du THC. C'est pourquoi initialement, le tétrahydrocannabinol était inscrit à l'annexe I de la Convention de Genève de 1971. Cependant, récemment, l'Organisation mondiale de la santé a reclassé le THC dans le tableau III moins strict. (30)

2. Le cannabidiol CBD

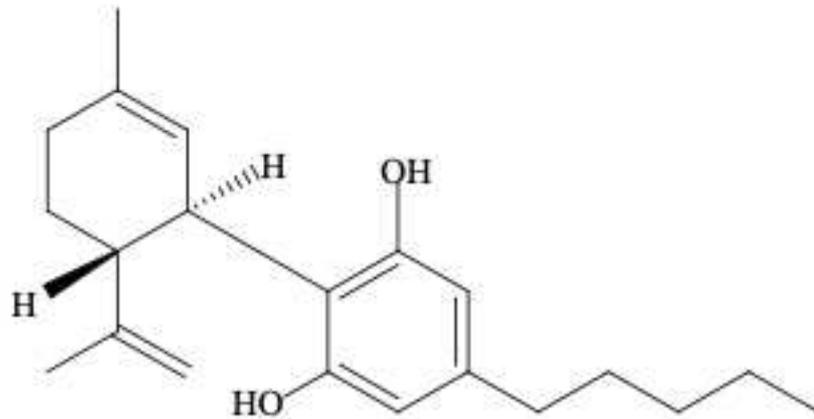


Figure 15: Structure du cannabidiol (30)

Le cannabidiol a été isolé en 1940 par Adams et al. et la structure et la stéréochimie ont été déterminées en 1963 par Mechoulam. (31)

Le cannabidiol a été étudié dans de nombreuses études qui ont conclu qu'il avait une très faible affinité au niveau des récepteurs cannabinoïdes. Une seule étude montre même que ce principe actif agit comme un antagoniste au niveau des récepteurs CB1 et CB2 à des concentrations submicromolaires. En conclusion, une étude plus récente, prouve que le cannabidiol a une très faible affinité comme ligand orthostérique pour les récepteurs CB1 mais qu'il peut affecter l'activité des récepteurs CB1 in vivo par un mécanisme indirect. Or, une dernière étude très récente montre que la substance peut être un modulateur allostérique négatif des récepteurs CB1, c'est-à-dire qu'il peut modifier la puissance et l'efficacité des ligands orthostériques mais ne peut pas activer le récepteur lui-même. Donc, les mécanismes sont très complexes et pas encore totalement élucidés. (30)

Ce qui est certain, c'est que le cannabidiol est un phytocannabinoïde non psychotrope très étudié actuellement et qui a démontré de nombreux effets bénéfiques, notamment des effets anti inflammatoires, analgésiques, anxiolytiques ou encore antitumoraux.

3. Le cannabinol CBN

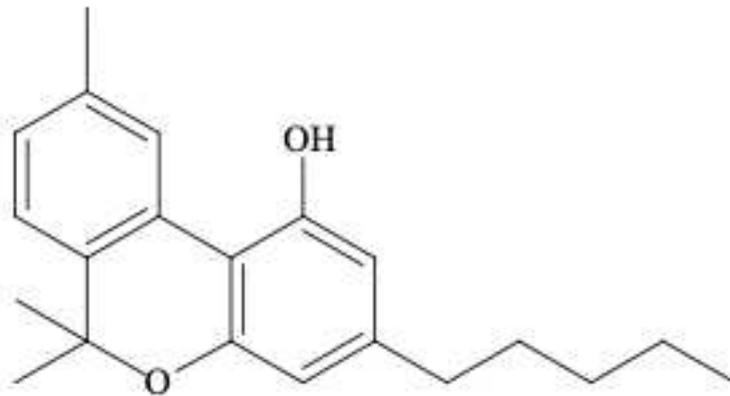


Figure 16: Structure du cannabinol (30)

Le cannabinol est un métabolite oxydé du THC et il est surtout retrouvé dans le cannabis séché et vieilli. Le cannabinol est un composé faiblement psychoactif contrairement au THC et qui présente une affinité très élevée pour le récepteur CB2, même s'il se lie aux récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2. Ce composé est un agoniste faible de CB1. Cela a été prouvé par Mechoulam et ses collègues qui ont fait des dosages d'AMP cyclique. Dans une autre étude qui a étudié des dosages de GTPgammaS, le cannabinol s'est montré être un agoniste inverse du CB2. (7)

En conclusion, le cannabinol agit sur les récepteurs CB1 et CB2 mais avec une affinité beaucoup plus importante pour les récepteurs CB2. C'est un agoniste faible des récepteurs CB1, et son activité au niveau des récepteurs CB2 serait différente en fonction des doses. En effet, dans des cellules transfectées avec des récepteurs CB2 de rat, le cannabinol à la dose de 1 micromol/litre a eu une activité agoniste des récepteurs (prouvée par les dosages d'AMPc). En revanche, à des doses submicromolaires, ce phytocannabinoïde a une action agoniste inverse sur les récepteurs CB2 objectivée par le test de liaison du GTPgammaS. (30)

4. Le cannabichromène CBC

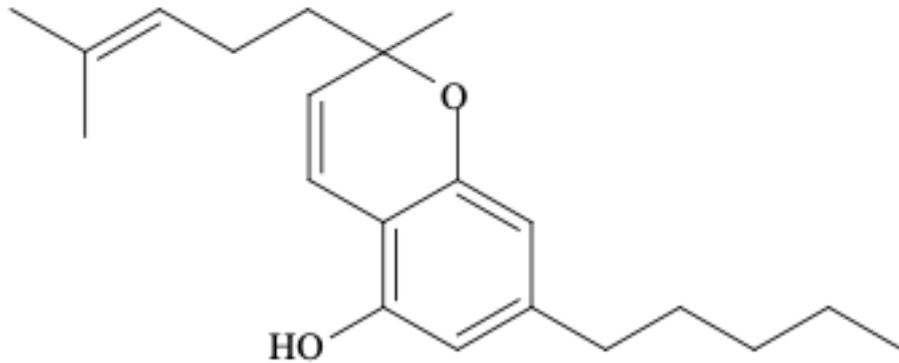


Figure 17: Structure du cannabichromène (30)

Le cannabichromène est l'un des phytocannabinoïdes les plus abondants de la plante de cannabis, découvert par Claussen et ses collègues, Gaoni et Mechoulam en 1966.

Le cannabichromène n'a pas une affinité significative pour les récepteurs CB1 et CB2, donc potentiellement pas d'action pharmacologique à ce niveau. (30)

5. Le cannabigérol CBG

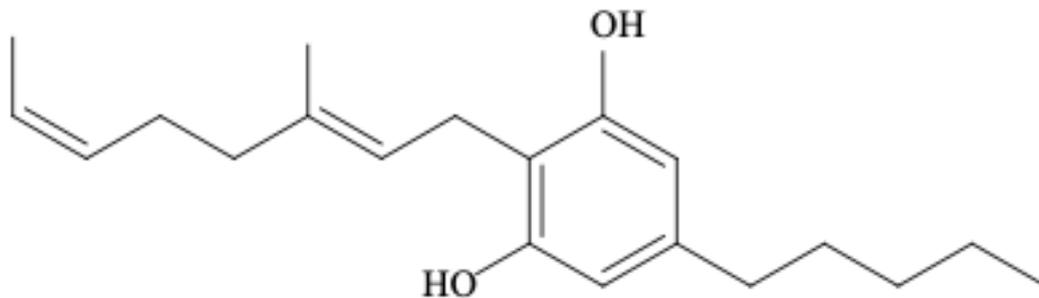


Figure 18: Structure du cannabigérol(30)

Le cannabigérol a été le premier composé isolé sous forme pure de la résine de cannabis sativa. C'est un phytocannabinoïde non psychotrope. Le fait qu'il n'ait pas d'effet psychotrope s'explique par sa très faible affinité pour les récepteurs CB1. Cependant, ce composant affecte le système endo-cannabinoïde.

C'est surtout sa forme acide carboxylique, l'acide cannabigérolique CBGA qui est très importante pour la synthèse des autres phytocannabinoïdes.(30)

6. Le tétrahydrocannabivarine THCv

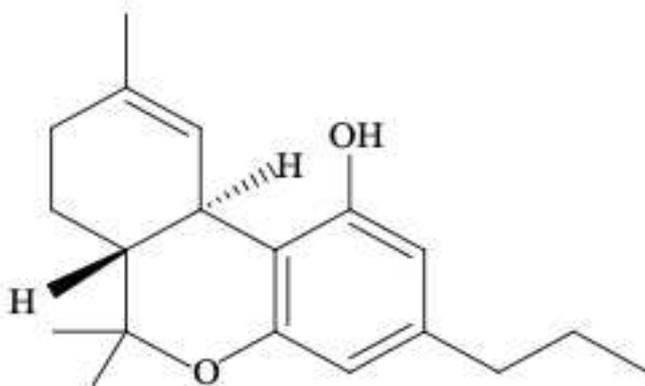


Figure 19: Structure du tétrahydrocannabivarine(30)

Le delta-tétrahydrocannabivarine (delta-THCV) est un analogue n-propyle du THC, qui se différencie par une chaîne alkyle lipophile différente et un profil pharmacologique différent au niveau de certaines cibles moléculaires. Son activité au niveau des récepteurs CB1 est controversée entre effets antagonistes et agoniste inverse, et même un effet agoniste à des doses plus élevées. Quant aux récepteurs CB2, le delta THCv est un agoniste partiel.(30)

7. Cannabivarine CV

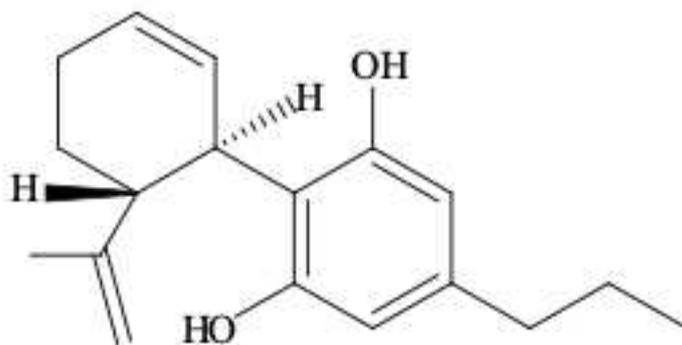


Figure 20: Structure du cannabivarine(30)

Le cannabivarine CBV est un phytocannabinoïde présent à de faibles concentrations et ne possédant pas d'effets psychoactifs. C'est un dérivé n-propylique du cannabinoïde qui peut être obtenu comme produit d'oxydation de la tétrahydrocannabivarine et dont les effets pharmacologiques sur les récepteurs CB1 et CB2 n'ont jamais été étudiés. (30)

8. *Autres phytocannabinoïdes*

Il existe encore d'autres phytocannabinoïdes beaucoup moins importants en quantité, et moins utiles en termes de pharmacologie et d'applications cliniques comme le cannabicyclol (CBL), le cannabichromevarine (CBCV), le cannabigerovarine (CBGV).(30)

9. *Le Sativex*

Le Sativex est une solution pour pulvérisation buccale dont chaque millilitre contient 38 à 44 milligrammes et 35 à 42 milligrammes de deux extraits de *Cannabis sativa* L. folium cum flore (feuilles et fleurs de cannabis) correspondant à 27 milligrammes de delta9THC et 25 milligrammes de cannabidiol. (33)

Ce médicament est indiqué dans le traitement des symptômes de spasticité modérée à sévère de la sclérose en plaques de l'adulte n'ayant pas assez répondu aux autres traitements antispastiques classiques et chez qui l'amélioration des symptômes n'a pas été suffisante.

Ce traitement s'utilise par voie buccale, sublinguale.

Le THC agit comme agoniste partiel des récepteurs CB1 et CB2 et mime les effets des endocannabinoïdes ce qui permettrait de diminuer les effets des neurotransmetteurs excitateurs comme le glutamate. Cela améliore alors la raideur des membres ainsi que la fonction motrice. (34)

Malgré l'autorisation de mise sur le marché du médicament délivrée en 2014 par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, son utilisation en France n'est pas permise. En effet, le médicament n'est pas possible à cause d'un manque d'accord sur son prix de vente entre le comité économique des produits de santé et le laboratoire. Il existe aussi un problème au niveau législatif puisque la plante de cannabis, le chanvre indien n'est inscrit sur aucune liste de plantes médicinales de la pharmacopée française. (34)

b. Le système endocannabinoïde

1. Les cannabinoïdes endogènes

L'Homme possède des récepteurs spécifiques aux cannabinoïdes appelés CB à la surface de nombreux types cellulaires et il produit lui-même divers dérivés de cannabinoïdes appelés « endocannabinoïdes », ligands endogènes dérivés d'acides gras, se fixant aux récepteurs CB pour les activer. Tout cela constitue le système des endocannabinoïdes. Ces substances proviennent d'acides gras polyinsaturés mais ont une structure chimique différente des phytocannabinoïdes, et ont un rôle de neuromodulation. (29)

Dans les endocannabinoïdes, on retrouve :

- L'anandamide (N-arachidonoyl-éthanolamide ou AEA)
- Le 2-arachidonoylglycérol (2-AG)
- Le 2-éther d'arachidonyleglycéryl (noladine-éther)
- Le O-arachidonylethanolamine (virodhamine)
- Le N-arachidonoyldopamine (NADA)

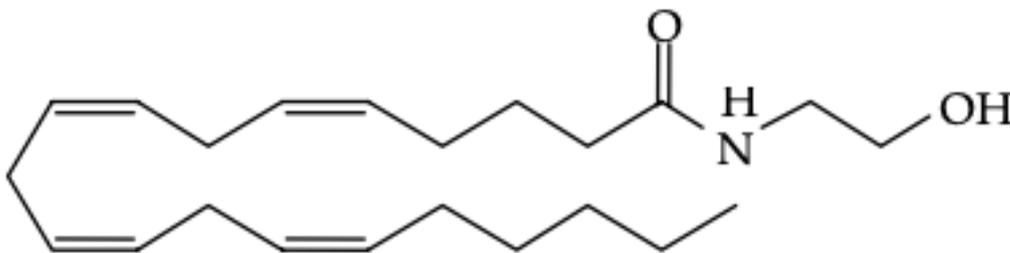


Figure 21: Structure de l'Anandamide (N-arachidonoyl-éthanolamide ou AEA) (29)

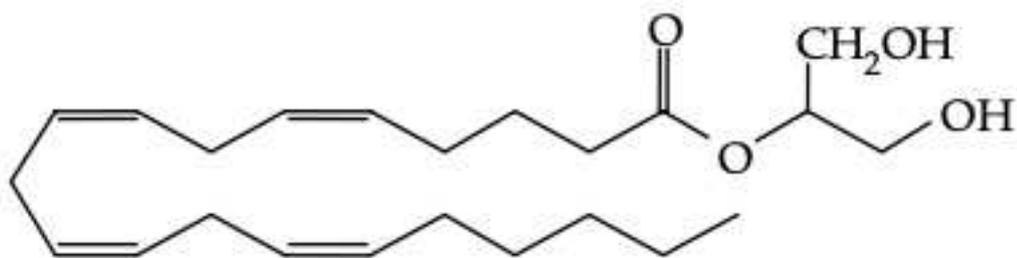


Figure 22: Structure du 2-arachidonoylglycérol (2-AG)(29)

Ils stimulent tous les récepteurs CB, et pour l'anadamine et la NADA, ils se fixent aussi aux récepteurs vanilloïdes TRPV1 pour les stimuler.

Cependant, les endocannabinoïdes ont un fonctionnement différent des autres substances chimiques utilisées dans la transmission du signal au niveau du cerveau. En effet, ils ne sont pas toujours produits et stockés dans les neurones mais cela se fait seulement si leur présence est nécessaire dans le cerveau. Dans ce cas, les endocannabinoïdes sont libérés à partir de leurs précurseurs et libérés par les cellules nerveuses. Ensuite, ils sont recaptés par les neurones et très vite désactivés et catabolisés. Par exemple, le catabolisme de l'anandamide et du 2-AG se fait surtout par hydrolyse enzymatique de l'hydrolase amide des acides gras (FAAH) et la monoacylglycérol-lipase (pour le 2-AG uniquement). (29)

2. *Les récepteurs cannabinoïdes endogènes*

Deux types de récepteurs aux CB différents ont été identifiés : les récepteurs CB1 et les récepteurs CB2, qui ont un mécanisme et un signal différent ainsi qu'une répartition tissulaire différente.

Les récepteurs CB1 et CB2 sont tous les deux des récepteurs liés à la protéine G qui est hétérotrimérique, c'est-à-dire composée de 3 sous unités distinctes alpha, beta et gamma et les CB1 sont l'un des plus abondants des GPCR dans le cerveau. (29)

Le récepteur CB1 est surtout présent au niveau des cellules nerveuses du cerveau (surtout dans les zones impliquées dans l'activité motrice comme le noyau de la base ou le cervelet, de la mémorisation comme l'hippocampe ou le cortex cérébral ou encore dans des régions impliquées dans la douleur comme certaines parties de la moelle épinière et la substance grise péri-aqueductale), de la moelle épinière et des nerfs périphériques d'où ses effets sur le psychisme. On en trouve aussi au niveau de certains tissus et organes périphériques comme les glandes endocrines, salivaires, les leucocytes, la rate, le cœur et en certains endroits du système reproducteur, urinaire et du tractus digestif.

Les récepteurs CB1 sont cependant absents du bulbe rachidien ce qui les empêche d'entraîner la mort puisque cette zone contrôle la respiration pulmonaire et la circulation sanguine. (8)

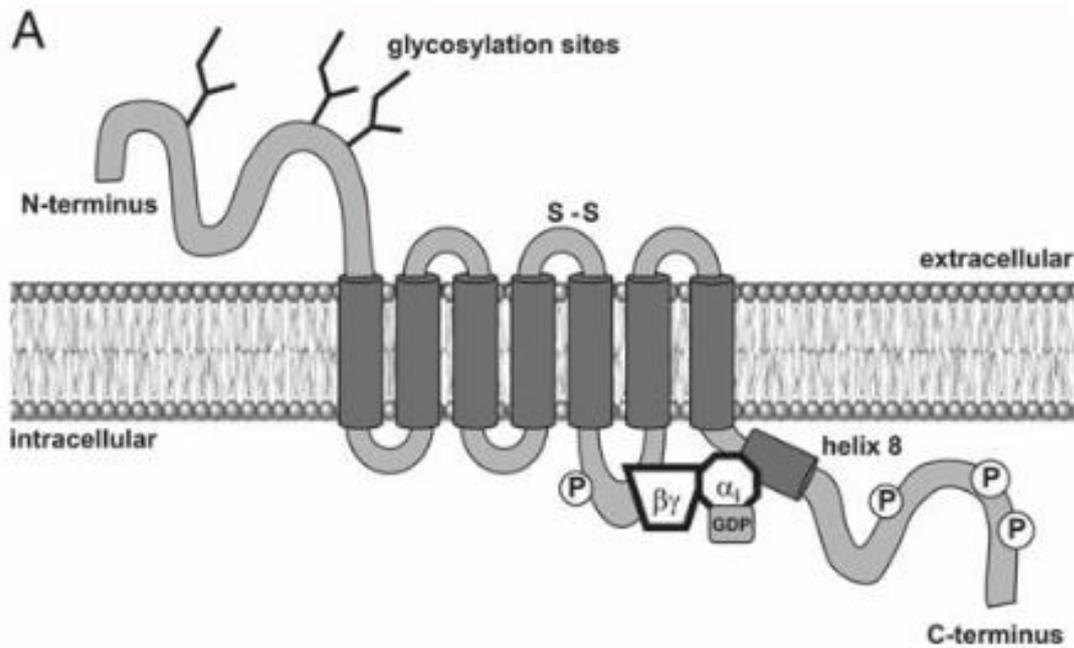


Figure 23: Structure du récepteur CB1(8)

Le récepteur CB1 est donc un récepteur aux protéines G comprenant sept domaines transmembranaires hélicoïdaux alpha avec 68% d'homologie d'acides aminés dans les domaines transmembranaires et une homologie globale de 44% avec le récepteur CB2.

Les cannabinoïdes (endocannabinoïdes, phytocannabinoïdes ou encore cannabinoïdes de synthèse) se fixent sur l'extrémité N terminale du récepteur CB1 et recrutent les protéines G inhibitrices composées de trois sous unités alpha et l'ensemble beta/gamma. L'activation de cette protéine hétérotrimérique entraîne un échange de GTP contre du GDP sur les sous unités. La protéine G se dissocie alors du récepteur et la sous unité alpha GTP se sépare de la sous unité beta gamma. Les deux sous unités alphaGTP et beta gamma libres entraînent ensuite la régulation de divers effecteurs en aval. En effet, la protéine Gi se couple à l'inhibition de l'activité de l'adénylate cyclase entraînant une diminution de la transformation d'ATP en AMP cyclique et donc à une baisse des taux d'AMP cyclique cytosoliques. Cette diminution intracellulaire du taux d'AMPc entraîne alors l'inactivation de la voie de phosphorylation de la protéine kinase A (PKA). (8)

L'inhibition de la PKA entraîne aussi l'ouverture des canaux Ca^{2+} (type N & P/Q) tout en activant les canaux GIRK. Tout cela a lieu en quelques secondes après la liaison des cannabinoïdes au récepteur CB1. Ceci est suivi par la phosphorylation du récepteur (par la protéine G récepteur kinase GRK) qui recrute la β -arrestine1 (β arr1) et la β -arrestine2 (β arr2) au récepteur et entraîne la désensibilisation et l'internalisation du récepteur CB1.

L'activation des canaux GIRK provoque aussi un efflux cellulaire de K^+ et une diminution concomitante du potentiel membranaire au repos cellulaire.

La protéine G_i et la bêta-arrestine peuvent également stimuler les protéines kinases activées par les mitogènes (MAPK), y compris les kinases régulées par le signal extracellulaire (ERK1/2), entraînant des effets cellulaires supplémentaires. Enfin, les cannabinoïdes peuvent agir via des récepteurs membranaires autres que les récepteurs CB1 et CB2. Les endocannabinoïdes tels que l'anandamide (N-arachidonoyléthanolamine AEA) et le 2-arachidonoylglycérol (2AG) se lient aux canaux du potentiel récepteur transitoire inotrope (TRP) et les activent, provoquant une dépolarisation du potentiel de la membrane cellulaire et un afflux de Ca^{2+} . (35)

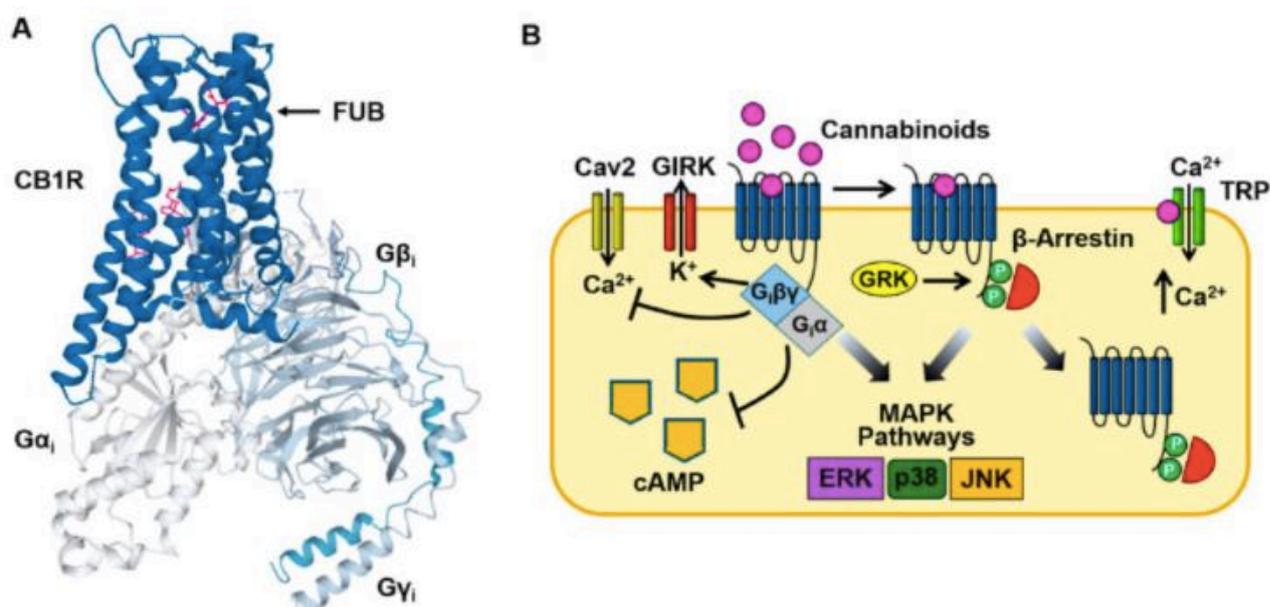


Figure 24: Le récepteur CB1 et sa signalisation intracellulaire(35)

Les ligands du récepteur CB1 sont surtout le Δ^9 -tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), le principal composant psychotrope du cannabis, mais aussi des deux principaux endocannabinoïdes (cannabinoïdes endogènes), l'anandamide (AEA) et le 2-arachidonoyl-glycérol (2-AG). (36)

Le récepteur CB2 possède 360 acides aminés et est donc un peu plus court que le récepteur CB1 qui en comporte 473. Il possède aussi 7 récepteurs transmembranaires. (37)

Il se trouve surtout au niveau des cellules immunitaires comme les leucocytes, dans la rate et les amygdales. L'une de ses fonctions est de libérer des cytokines responsables de la réaction inflammatoire et de la régulation du système immunitaire. L'intérêt pour les récepteurs CB2 est croissant grâce à leurs potentiels effets analgésique, anti-inflammatoire, ou encore anti-

cancéreux sans entraîner d'effets psychoactifs. C'est pourquoi le développement de molécules agonistes sélectifs des récepteurs CB2 est en cours.

Les récepteurs CB2 inhibent l'activité de l'adénylate cyclase, à travers les sous unités Gi/G0, tout comme les récepteurs CB1 et sont couplés à la voie MAPK/ERK.

3. Rôles et effets des endocannabinoïdes

Les cannabinoïdes endogènes sont composés de lipides bioactifs dérivés de l'acide arachidonique pour la plupart, notamment l'arachidonoyl-éthanolamide AEA ou anandamide, et le 2-arachidonoylglycérol ou 2-AG. Ces substances vont agir sur les récepteurs CB1 et CB2 en activant des voies de signalisation intracellulaires couplées à ces récepteurs. En effet, ils activent la voie des kinases. Ces endocannabinoïdes peuvent diffuser à travers la membrane cellulaire par l'intermédiaire des protéines de liaison aux acides gras qui facilitent le transfert des acides gras entre les membranes. Par la suite, les cannabinoïdes sont hydrolysés en de nombreux métabolites différents qui vont agir sur les récepteurs CB1 et d'autres récepteurs comme les récepteurs TRPV1, PPAR-alpha, etc. (38)

Les endocannabinoïdes fonctionnent comme des neurotransmetteurs sauf qu'ils sont synthétisés dans les neurones et astrocytes à la demande. En effet, ils ne sont pas stockés dans des vésicules synaptiques puis libérés par exocytose dans la fente synaptique mais diffusent librement après leur production car ils sont de nature lipidique. Les endocannabinoïdes agissent par le biais de trois mécanismes d'action : la modulation de l'adénylate cyclase, des canaux ioniques et l'activation de la voie des protéine kinases activées par des agents mitogènes. L'AEA et le 2-AG sont des agonistes entiers du récepteur CB1 qui vont entraîner l'inhibition de l'adénylate cyclase et au niveau du récepteur CB2, seul le 2-AG est un agoniste entier. L'activation du récepteur CB1 entraîne la production d'AMP cyclique par l'intermédiaire de la protéine Gs et entraîne une inhibition indirecte des canaux calciques sensibles au potentiel de type N, L et Q et une inhibition directe des canaux de type T, indépendamment de l'adénylate cyclase. Enfin, les cannabinoïdes endogènes augmentent l'activité des canaux potassiques par le biais d'une protéine G de type Gi/o mais indépendamment de l'adénylate cyclase. Les endocannabinoïdes inhibent les canaux potassiques de fuite sensibles aux protons TASK-1 et de type M et diminuent aussi la sensibilité des canaux potassiques de type A grâce à la protéine Gi et en dépendant de l'inhibition de la voie de l'adénylate cyclase et de la protéine kinase A. Ensuite, l'AEA a à la fois un effet stimulateur et inhibiteur sur les récepteurs au glutamate de type

NMDA, l'inhibition étant une conséquence indirecte de l'inhibition des canaux calciques de type P/Q alors que l'activation est la conséquence directe de l'effet des endocannabinoïdes sur les récepteurs NMDA, entraînant une augmentation du flux calcique à travers le canal. L'AEA inhibe le courant calcique par un dernier mécanisme : l'inhibition des jonctions communicantes entre les astrocytes par l'intermédiaire de la protéine Gi. Les endocannabinoïdes mobilisent aussi le calcium intracellulaire du réticulum endoplasmique des neurones et des astrocytes grâce à l'activation du récepteur CB1 activant lui-même la phospholipase C bêta. Enfin, les endocannabinoïdes activent la voie des MAP kinases ce qui entraîne à la fin l'activation des facteurs de transcription tels que c-fos ou c-jun ou encore p38-MAPK ou c-jun-N-terminal-kinase JNK. L'effet de la JNK est opposé à celui de la p38, la JNK entraînant l'apoptose cellulaire tandis que l'autre a des effets neuroprotecteurs et anti-prolifératifs sur les cellules tumorales. Les endocannabinoïdes, surtout l'AEA peuvent agir sur un dernier récepteur, le récepteur VR1 vanilloïde de type 1, un canal cationique non sélectif, appartenant à la famille des canaux TRP ayant un rôle dans la détection de la douleur et dans la transmission de l'hyperalgésie d'origine inflammatoire ou thermique. En effet, un agoniste du récepteur VR1 agit aussi comme agoniste partiel du récepteur CB1. C'est surtout le récepteur CB1 qui permet la modulation des canaux ioniques grâce à son affinité très importante pour Go (10 fois supérieure à celle de Gi) et Gi. Les endocannabinoïdes activent les récepteurs CB1 ce qui entraîne l'inhibition des canaux calciques et la modulation des canaux ioniques des corps cellulaires et des prolongements axonaux. Cela a ensuite une action sur la libération des neurotransmetteurs qui diminue ainsi que sur la durée du potentiel d'action et la fréquence de décharge neuronale. Malgré l'inhibition au niveau de certains neurones, les endocannabinoïdes entraînent une inhibition des voies inhibitrices ce qui entraîne l'excitation de certains neurones.

(39)

Les endocannabinoïdes, tout comme les phytocannabinoïdes, ont des effets à la fois stimulateur et inhibiteur du système nerveux central à de faibles doses tandis qu'à de fortes doses, l'effet est toujours dépressur du SNC. Cependant, au niveau moteur, des doses importantes de cannabinoïdes entraînent une sédation transformée en hyperréflexie à chaque stimulus tactile ou auditif. De plus, les cannabinoïdes sont impliqués dans des fonctions motrices au niveau du cervelet, notamment l'ataxie et la perte de coordination. Les cannabinoïdes ont aussi des effets sur l'inhibition de la douleur, surtout par une action au niveau de la substance grise périaqueducule ou au niveau de la partie rostroventromédiane du bulbe rachidien. Au niveau spinal, les endocannabinoïdes inhibent aussi la transmission de la douleur au niveau des fibres nociceptive de petit diamètre et diminuent aussi la douleur en diminuant la libération de substance P et de calcitonin gene related peptide, substances algogènes. Il y a aussi une

implication des récepteurs vanilloïdes. Les cannabinoïdes par leur activation des récepteurs CB1, entraînent une diminution de la capacité d'apprentissage et de la mémoire, sans avoir d'effet rétroactif sur la mémoire initiale, tous ces effets étant dus aux effets des CB sur l'hippocampe. Les cannabinoïdes augmentent aussi la durée du sommeil, surtout des phases lente et paradoxale grâce à l'intervention d'un lipide appelé l'oléamide. Quant aux effets sur l'anxiété, à des doses élevées, les cannabinoïdes augmentent plutôt l'anxiété tandis que des doses faibles la diminuent. Quant à l'antagoniste CB1 SR141716A, il a plutôt un effet anxiogène, ce qui implique que le fait de bloquer les endocannabinoïdes augmente l'anxiété. Pour l'agressivité, des doses importantes de cannabinoïdes comme le THC de manière chronique l'augmentent fortement alors que des doses faibles de THC, diminuent l'agressivité. Enfin, un lipide appartenant à la famille des endocannabinoïdes, appelé l'oléyléthanolamide intervient surtout dans le contrôle de la prise alimentaire et c'est ce que nous verrons par la suite. En effet, les cannabinoïdes augmentent l'appétit alors que les antagonistes des récepteurs CB1 le diminuent entraînant une perte de poids chez les souris obèses. Chez les nouveaux nés de la souris, l'administration d'un antagoniste des récepteurs CB1 a même pour effet d'arrêter la tétée et l'alimentation entraînant alors la mort des animaux, tandis que le 2-AG, un endocannabinoïde stimule la tétée et la prise alimentaire. En plus des effets orexigènes, les agonistes des récepteurs cannabinoïdes ont aussi de bons effets sur le traitement des vomissements des chimiothérapie anticancéreuses ainsi que des pertes de poids liées à celle-ci ou encore au VIH. C'est ce que nous verrons également par la suite.(39)

Les cannabinoïdes peuvent aussi être utiles pour traiter les glaucomes en activant les récepteurs CB1 ce qui dilate les vaisseaux et diminue la pression intra-oculaire, des gliomes par leur effet sur le devenir cellulaire que ce soit en induisant la mort ou la survie cellulaire par l'intermédiaire de la synthèse de céramide. Enfin, les cannabinoïdes ont un effet significatif sur la réduction des tremblements, spasmes et douleurs des malades de la sclérose en plaques, ainsi que dans la diminution des tics du syndrome de Gilles de la Tourette ou encore pour le traitement des symptômes des patients parkinsoniens. En effet, la stimulation des récepteurs CB1 diminue les symptômes dus à une hyper activation du système dopaminergique présents dans ces maladies.
(39)

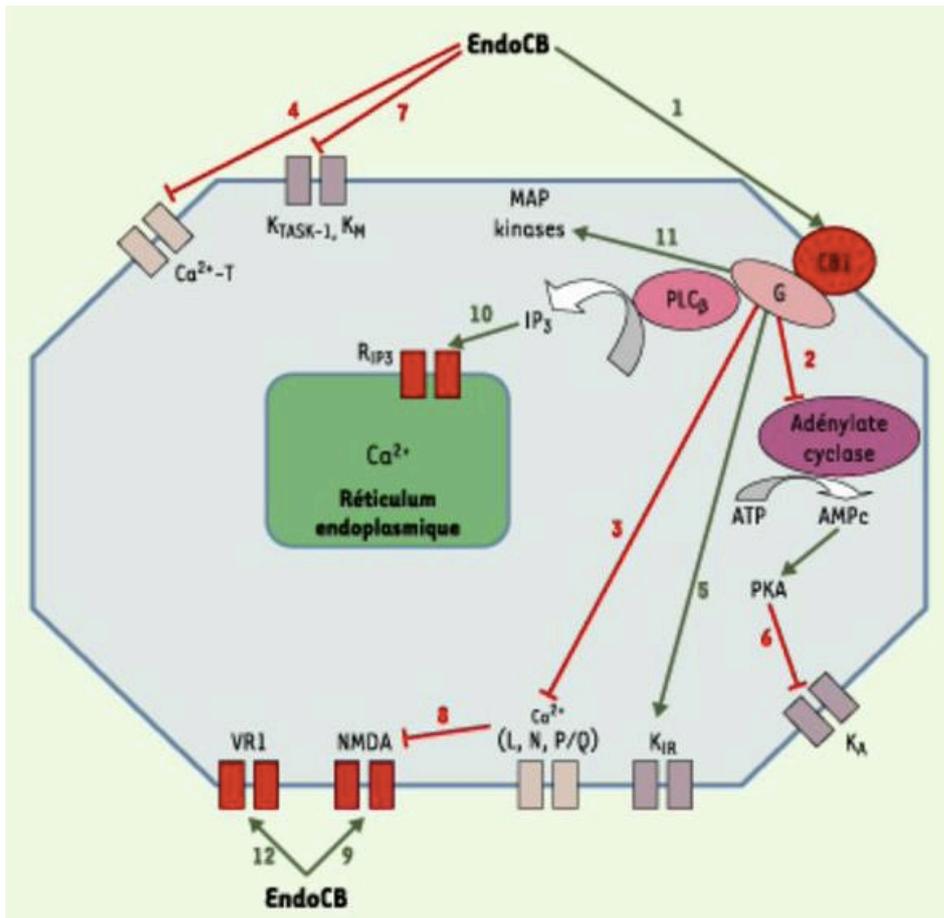


Figure 25: Principales voies de transduction du signal activées après action des endocannabinoïdes sur les récepteurs(39)

c. Les cannabinoïdes de synthèse

1. Le dronabinol (Marinol)

Le dronabinol (Marinol) comprend du delta 9 THC, composé majeur du cannabis mais il est ici de synthèse. En 1985, la FDA autorise l'utilisation médicale du Marinol sous forme de gélules composées de dronabinol de synthèse à plusieurs dosages : 2,5 mg, 5 ou 10 mg. L'indication est le traitement des nausées et vomissements causés par une chimiothérapie anticancéreuse pour les patients ne répondant pas aux traitements classiques. Ce médicament est produit par United pharmaceuticals, une sous-filiale de Solvay Pharmaceuticals et est sur le marché américain depuis 1987. En 1992, l'indication de ce médicament aux Etats Unis a été élargie par la FDA aux patients ayant une perte d'appétit et étant très amaigris ou atteints du SIDA. Le Marinol R est aussi disponible avec une prescription dans plusieurs pays comme le Canada et certains pays européens. C'est notamment le cas en Allemagne et en Autriche où il est possible

d'acheter du Dronabinol des entreprises THC Pharm et Delta 9 Pharma en solution ou en gélules dans les pharmacies.

Il est commercialisé en France mais sa prescription est soumise à une ATU nominative ce qui restreint son utilisation. (40)

2. Le Nabilone

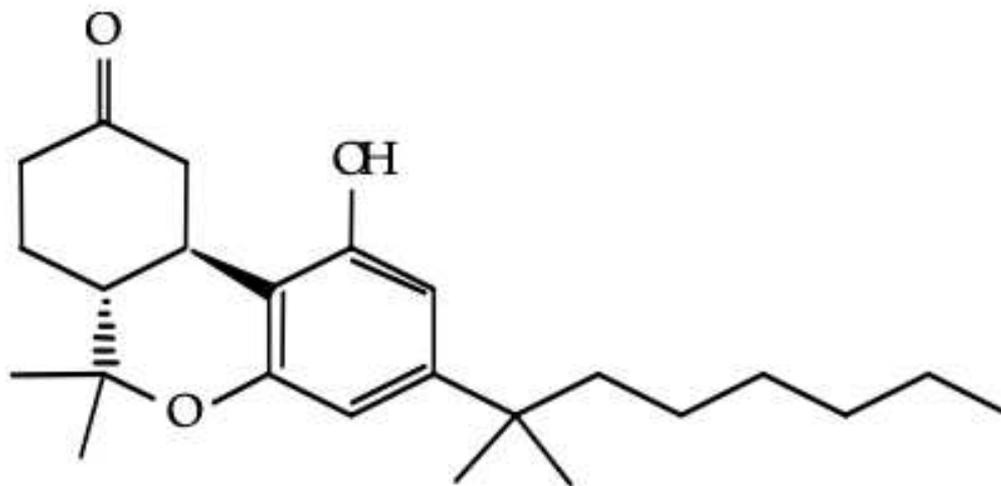


Figure 26: Structure du Nabilone(37)

Le Nabilone ou Césamet R est un médicament autorisé par la FDA depuis 1985 pour le traitement des nausées et vomissements causés par la chimiothérapie anticancéreuse et depuis 1992 comme stimulant de l'appétit chez les patients atteints de cachexie liée au SIDA. Le médicament est produit par le laboratoire Eli Lilly et Cie et comprend du Nabilone, un dérivé synthétique du Dronabinol, contenant donc du THC. Cependant, il n'a jamais été sur le marché aux Etats Unis et sa fabrication est abandonnée en 1989. En 2006, le Césamet revient dans l'actualité et obtient une nouvelle autorisation de mise sur le marché par la FDA, pour les nausées et vomissements de la chimiothérapie anti-cancéreuse. Il est alors commercialisé et fabriqué par la firme Valeant Pharmaceuticals International aux Etats Unis qui avait elle-même racheté le médicament à Ely Lilly en 2004. (37)

Les effets indésirables sont variables en fonction des doses et modes d'administration. Les plus fréquents sont la sécheresse buccale, la somnolence, les vertiges et la tachycardie. (41)

3. Autres

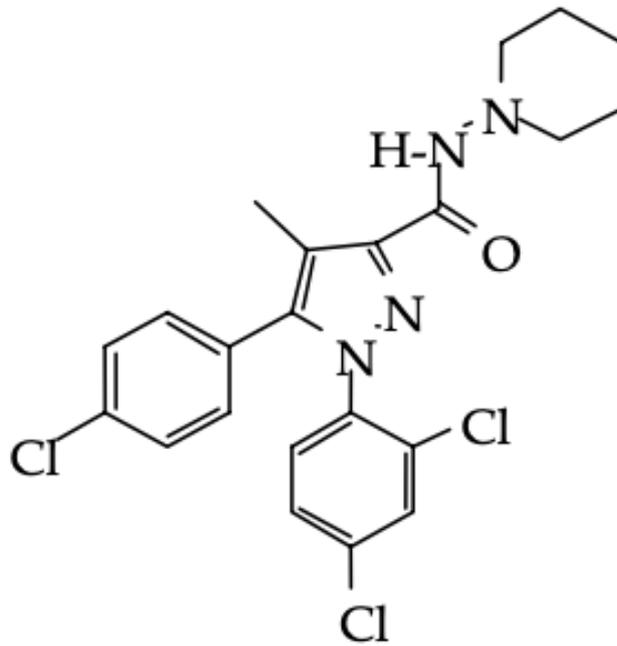


Figure 27: Structure du Rimonabant (37)

Le Rimonabant est un antagoniste sélectif du récepteur CB1 qui inhibe les effets des cannabinoïdes. Il était utilisé dans la prise en charge de l'obésité mais a été retiré du marché en 2008 en France à cause de troubles dépressifs graves sans autres facteurs de risque que l'obésité. (42)

II. Utilisation des cannabinoïdes dans les nausées et vomissements dus à la chimiothérapie anticancéreuse

1) Nausées et vomissements dus à la chimiothérapie

a. Physiopathologie

Les nausées et vomissements sont très fréquents et très handicapants chez les patients sous chimiothérapie. Cela peut constituer une grande motivation à arrêter le traitement en dépit de sa santé.

Le centre du vomissement est situé au niveau du bulbe, le long de la partie ventrale du tractus solitaire et c'est à cause d'une excitation du nerf vagal que les vomissements se manifestent. Le vomissement est un mouvement de rétropéristaltisme, une contraction des muscles thoraciques et abdominaux au niveau du diaphragme.

De nombreux neurotransmetteurs sont impliqués dans les phénomènes de nausées et vomissements : l'acétylcholine, l'histamine, la sérotonine, la substance P par le biais de 4 voies afférentes :

- La zone gâchette chémoréceptrice CTZ (chemoreceptor trigger-zone) située dans l'area postrema dans le tronc cérébral
- Le système nerveux central
- Le système vestibulaire
- Les voies périphériques (tractus digestif, oto-rhino-pharynx, arbre bronchique, tractus génito-urinaire)

Les deux zones principales provoquant des vomissements sont le centre du vomissement, situé dans la zone réticulée du tronc cérébral et une zone chémoréceptrice, uniquement sensible à des stimuli chimiques : la « chemoreceptor trigger zone » ou CTZ, située dans l'area postrema, dans le plancher du 4^e ventricule mais partiellement localisée en dehors de la barrière hémato-encéphalique pour la détection de stimuli chimiques endo- ou exogènes.

Au niveau du SNC, les vomissements peuvent être entraînés par des stimuli différents au niveau du cortex cérébral, du système limbique, du diencephale ou encore des méninges. C'est par exemple le cas d'une émotion forte (peur ou anxiété), de certains stimuli sensoriels au niveau de la vue, de l'odorat et du goût, de certaines tumeurs ou métastases cérébrales ou encore de l'hypertension intra crânienne. On ne sait alors pas exactement quels sont les neurotransmetteurs et récepteurs impliqués.

Au niveau du système vestibulaire, ce sont surtout l'acétylcholine et l'histamine qui peuvent provoquer des vomissements, à cause du mal des transports, de certains mouvements, de certaines pathologies du système vestibulaire comme la maladie de Ménière ou encore des opioïdes par exemple. Quant aux voies périphériques, un étirement mécanique (stase gastrique, paresthésie, constipation, occlusion intestinale), une lésion de la muqueuse (métastase, candidose, RGO), la chimiothérapie ou encore la radiothérapie, certaines toxines bactériennes, de la toux ou de l'encombrement trachéo-bronchique peuvent entraîner nausées et vomissements. Cela implique surtout la sérotonine et la dopamine par le biais de mécanorécepteurs, chimiorécepteurs et récepteurs 5HT3 du tractus gastro-intestinal.

Cependant, pour la chimiothérapie, le mécanisme le plus impliqué dans la survenue de vomissements est celui de la CTZ, située en dehors de la BHE et recevant des afférences des projections des noyaux vestibulaires et des nerfs vagues et splanchniques. (43)

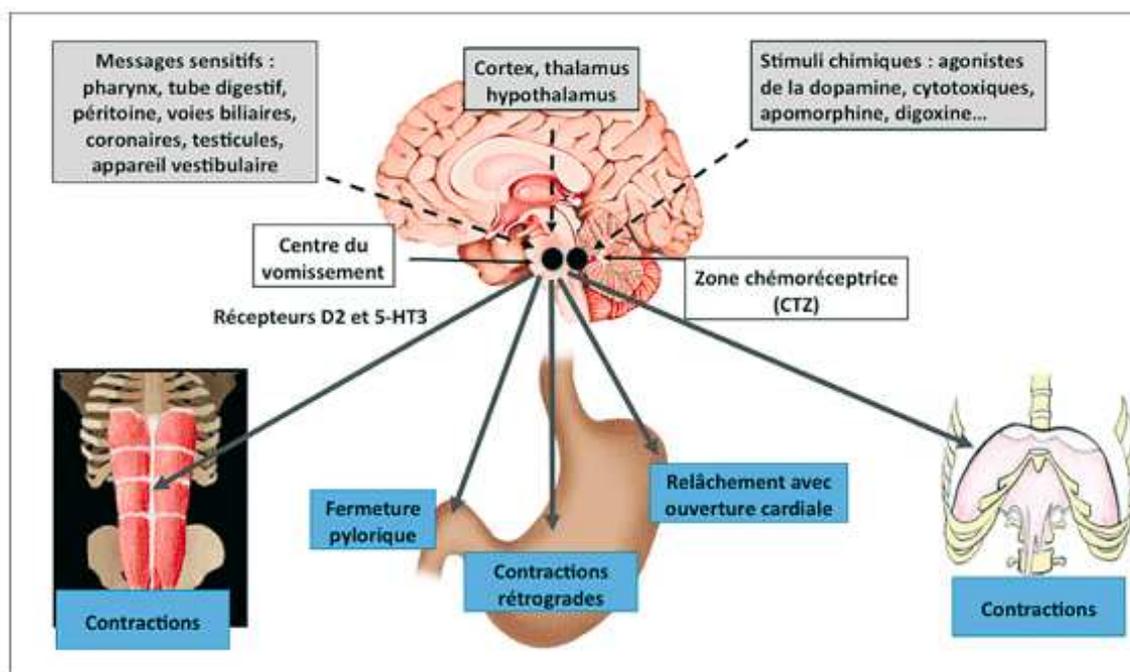


Figure 28: Mécanismes induisant des vomissements(43)

Les agents chimiothérapeutiques agissent en favorisant la libération excessive de sérotonine au niveau des cellules entérochromaffines qui tapissent le tractus gastro-intestinal. Ces concentrations très élevées en sérotonine vont entraîner leur liaison aux récepteurs 5-hydroxytryptamine 3 (5-HT3) sur les afférents du nerf vagal à proximité. Cela favorise alors les vomissements. De plus, les médicaments chimiothérapeutiques ont une toxicité directe sur les cellules entérochromaffines pouvant entraîner mort cellulaire et élévation chronique de la sérotonine, qui vont ensuite sensibiliser le nerf vagal et entraîner nausées et vomissements aussi. (38)

La survenue de vomissements due à la chimiothérapie résulte d'un réflexe coordonné par le centre du vomissement situé dans le système nerveux central, localisé dans la formation réticulée latérale de la moelle épinière.

Pour induire le processus émétique, le centre du vomissement peut être stimulé par différents influx nerveux provenant de différentes sources(44) :

- L'appareil vestibulaire (récepteur pour les neurotransmetteurs à l'acétylcholine et à l'histamine)

- La zone chimioréceptive réflexogène (chemoreceptor trigger zone CTZ), récepteurs pour la dopamine, la sérotonine et la substance P
- Les fibres nerveuses afférentes du nerf vague touchant la partie haute du tractus gastro-intestinal, récepteur pour la sérotonine et les neurotransmetteurs libérés par les cellules entérochromaffines de la muqueuse intestinale
- Le cortex cérébral avec un mécanisme non encore élucidé impliquant l'histamine et le neurotransmetteur GABA

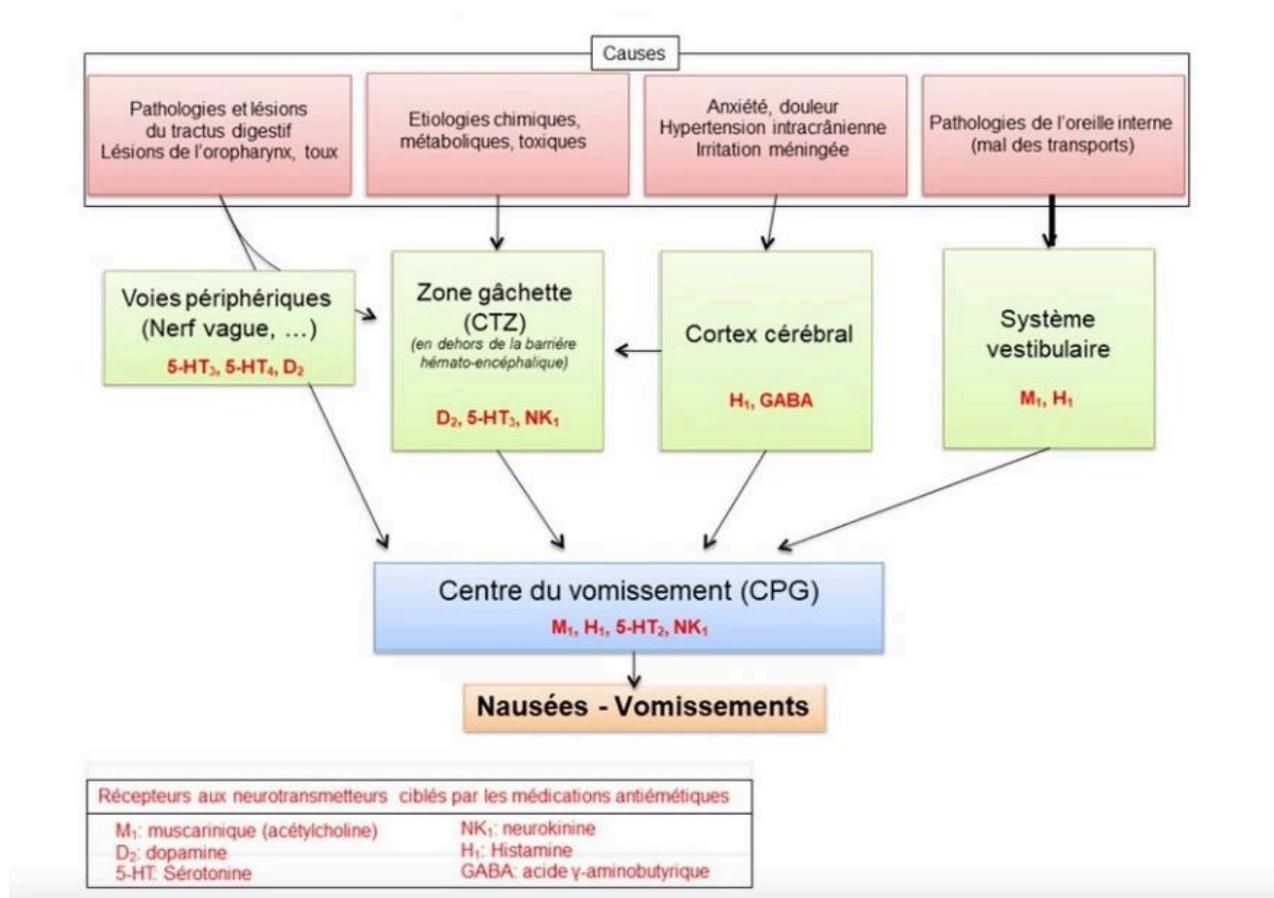


Figure 29: Résumé de la physiopathologie des vomissements et des neurotransmetteurs impliqués(45)

La sérotonine est le neurotransmetteur jouant un rôle prépondérant dans les vomissements aigus. Quant à la substance P, elle est surtout impliquée dans les nausées et vomissements aigus et retardés agissant par le biais des récepteurs des neurokinines NK-1 présents sur les fibres afférentes du nerf vague dans le tractus gastro-intestinal et aussi au niveau du SNC.

Les cannabinoïdes sont une quatrième classe de neurotransmetteurs impliqués dans les NVIC. Contrairement aux neurotransmetteurs comme la sérotonine, la substance P et la dopamine, ayant des effets émétisants, les cannabinoïdes endogènes ont des effets antiémétiques. C'est pourquoi nous verrons ensuite qu'ils constituent des perspectives thérapeutiques intéressantes dans la prise en charge des NVIC. (44)

Les étiologies possibles des vomissements sont nombreuses. Ils peuvent être dus aux opioïdes qui stimulent la CTZ. Dans ce cas, on les traitera par Halopéridol, Métoproclamide ou encore Dompéridone. Ils peuvent être entraînés par la radiothérapie qui stimulent les voies périphériques en libérant de la sérotonine au niveau des cellules entérochromaffines du TGI. Dans ce cas, on utilisera les antagonistes 5HT3 (Ondansétron, Granisétron et Palonosétron). Ici, on s'intéressera aux vomissements entraînés par la chimiothérapie via la stimulation de la CTZ. Dans ce cas, les antagonistes 5HT3 sont utilisés ainsi que les antagonistes des récepteurs NK1 comme l'Aprépitant (Emend) et le Rolapitant ou encore des corticoïdes que nous verrons ensuite. Il y a aussi une association de Palonosétron et de Nétupitant (Akynzeo). (44)

Le processus émétique, notamment dû à la chimiothérapie comporte trois phases : les nausées, le haut-le-cœur et ensuite le vomissement à proprement parlé.

b. Classification des nausées et vomissements de chimiothérapie

Les NVIC constituent l'effet indésirable le plus redouté par les patients car il a un impact négatif important sur la qualité de vie des patients et peut notamment entraîner anorexie et malnutrition, qui elles-mêmes provoquent une perte de poids, une faiblesse, une déshydratation, une dépression ou encore une mauvaise adhésion au traitement.

Il existe trois catégories de nausées et vomissements chimio-induits :

- Les NV aigus (survenant dans les 0 à 24 heures après l'administration de la chimiothérapie)
- Les NV retardés (survenant dans les 24 à 120 heures après la chimiothérapie)
- Les NV anticipés chez les patients chez qui les vomissements sont déclenchés par le goût, l'odeur, la pensée ou l'anxiété secondaire à un traitement antiémétique antérieur inadapté ou inefficace (46)

Une autre classification range les NVIC en cinq catégories(44) :

- Les NVIC aigus ou immédiats se produisant entre 0 et 24 heures après le début de l'administration de la chimiothérapie
- Les NVIC retardés ou différés
- Les NVIC anticipatoires
- Les NVIC non maîtrisés ou breakthrough
- Les NVIC réfractaires

Les NVIC aigus apparaissent entre 0 et 24 heures après l'administration de la chimiothérapie avec un pic symptomatique entre la 4^{ème} et la 10^{ème} heure. Les symptômes durent en moyenne entre 12 et 24 heures. Ce type d'effet indésirable dépend aussi de la chimiothérapie utilisée et surtout de la dose.

Les NVIC retardés commencent au moins 24 heures après l'administration de la chimiothérapie avec un pic entre 48 et 72 heures. La physiopathologie de ce type de NVIC serait différente des NVIC aigus car elle ne dépendrait pas des neurotransmetteurs sérotoninergiques, d'où un traitement anti émétique différent. Les facteurs de risque principaux de ce type de NVIC sont le sexe féminin, des doses élevées de chimiothérapie et surtout de cisplatine qui est surtout responsable de ce type d'effet indésirable. En effet, chez 60 à 90% des patients traités par cisplatine, des NVIC retardés apparaîtront et pourront durer jusqu'à 7 jours ce qui est très problématique. D'autres chimiothérapies peuvent produire des NVIC retardés notamment le carboplatine, le cyclophosphamide ou encore la doxorubicine mais cela est beaucoup plus rare. Les NVIC anticipatoires arrivent avant l'administration de la chimiothérapie et peuvent surtout être dus à l'anxiété et l'appréhension des patients. La cause est donc surtout psychologique et a lieu chez 18 à 57% des patients. Souvent, ce sont des patients ayant déjà connu des épisodes de NVIC aigus ou retardés sous une chimiothérapie précédemment. Les facteurs de risque principaux de ce type de NVIC sont un âge inférieur à 50 ans, les patients ayant souffert d'antécédent de mal des transports ou d'anxiété et ceux prenant d'autres traitements émétisants comme les narcotiques. Ce type d'effet indésirable est beaucoup plus difficile à traiter, puisque sa cause est en grande partie psychologique.

Les NVIC non maîtrisés autrement appelés breakthrough ont souvent lieu alors qu'un traitement préventif antiémétique est administré. C'est pourquoi dans ce cas, si l'effet indésirable survient alors qu'un traitement est déjà en place, une autre médication antiémétique est nécessaire. En revanche, s'ils surviennent après l'arrêt du traitement, il faudra seulement reprendre celui-ci.

Les NVIC réfractaires constituent le type de NVIC le plus contraignant et le plus impactant en termes de qualité de vie. En effet, dans ce cas, les symptômes sont résistants aux thérapies antiémétiques habituelles et aussi aux thérapies de secours. (44)

c. Potentiel émétisant des molécules chimiothérapeutiques

Le potentiel émétisant des chimiothérapies est la facilité avec laquelle ces molécules provoquent des vomissements chez des personnes n'ayant reçu aucun agent antiémétique ou encore une prophylaxie inefficace. La fréquence et l'intensité des vomissements est très variable d'un patient à l'autre mais surtout aussi, en fonction des traitements et de leurs doses. Il faut aussi savoir que le pouvoir émétisant varie en fonction de la dose de la molécule mais aussi de la voie utilisée (intraveineuse ou orale), de la durée du traitement, de la vitesse d'administration ou encore de la présence d'un agent de radiothérapie en même temps. En effet, les molécules chimiothérapeutiques ont d'abord été classées en 4 catégories par Hesketh et al. en 1997 en fonction de leur potentiel émétisant, puis en 2005, cette classification a été simplifiée par Grunberg et al. pour aboutir à la classification simplifiée et actuelle en 3 catégories (44) :

- Les agents hautement émétisants pour lesquels un vomissement apparaîtra dans 60 à 100% des cas. C'est le cas des sels de platine (cisplatine et carboplatine).
- Les agents modérément émétisants comme le cyclophosphamide qui vont provoquer des vomissements dans 30 à 60% des cas.
- Les agents faiblement émétisants comme le 5 fluoro-uracile qui induisent des vomissements chez 10 à 30% des patients.

La classification précédente classait les molécules de cette manière (44) :

- Molécules à potentiel hautement émétisant ou niveau 5 provoquant des vomissements chez plus de 90% des patients. On y trouve par exemple l'anthracycline associée au cyclophosphamide, la carmustine, le cisplatine, la carboplatine, le méthotrexate, la dacarbazine, le melphalan ou encore la streptozocine.
- Les agents chimiothérapeutiques à potentiel modérément émétisant provoquant des vomissements chez 30 à 90% des patients (réunion des niveaux 3 et 4) où on classe le busulfan, la densamustine, le carboplatine et la carmustine à plus faible dose, le cyclophosphamide à faible dose, la daunorubicine et la doxorubicine, l'épirubicine, l'irinotécan ou encore l'oxaliplatine.
- Les traitements à potentiel faiblement émétisant entraînant des vomissements chez 10 à 30% des patients et correspondant au niveau 2 où y sont classés le bortézomib, le docétaxel, l'étoposide, le 5 fluoro uracile, le paclitaxel, le pémétrexed, le temsirolimus ou encore le topotécan.
- Les molécules à très faible potentiel émétisant chez 10% des patients (niveau 1). On y trouve la bléomycine, la fludarabine, la vinblastine, la vincristine ou encore la vinorelbine.

Potentiel émétisant	Molécules concernées
Hautement émétisant ou niveau 5	Anthracycline associée au cyclophosphamide Carmustine Cisplatine, carboplatine Méthotrexate Dacarbazine Melphalan Streptozocine
Modérément émétisant (niveaux 4 et 5)	Busulfan Densamustine Carboplatine Carmustine Cyclophosphamide à faible dose Daunorubicine, doxorubicine, épirubicine Irinotécan Oxaliplatine
Faiblement émétisant (niveau 2)	Bortézomib Docétaxel Etoposide 5 fluoro uracile Paclitaxel Pémétrexed Temozolomide Topotécan
Très faiblement émétisant (niveau 1)	Bléomycine Fludarabine Vinblastine, vincristine Vinorelbine

Résumé du potentiel émétisant des différentes chimiothérapies (44)

Tout cela est très important à connaître car cela va conditionner le choix de la molécule antiémétique. Il faut aussi prendre en compte que plus la dose est importante, plus le risque de vomissements l'est aussi et les associations de molécules augmentent elles aussi le risque.

Il faut aussi savoir qu'il existe d'autres facteurs de risque non modifiables comme le fait d'être une femme qui accroît la sensibilité, l'âge supérieur à 50 ans, si le sujet est sensible au mal des transports ou encore s'il a déjà subi une chimiothérapie.

d. Les facteurs de risque d'apparition de NVIC

Il existe différents types de facteurs de risque.

Tout d'abord, il existe des facteurs de risque impossibles à modifier qui sont liés au patient (44) :

- Une sensibilité individuelle variable aux traitements chimiothérapeutiques
- La tolérance du traitement chimiothérapeutique antérieur et l'efficacité du traitement antiémétique précédent. En effet, un patient ayant des souvenirs désagréables de NVIC a plus de chance d'à nouveau faire face à ces symptômes
- Les antécédents de dépression ou d'anxiété
- Le sexe féminin
- L'âge inférieur à 50 ans
- La susceptibilité au mal des transports
- La présence de nausées et vomissements durant la grossesse ou après une anesthésie
- Les troubles vestibulaires comme le vertige positionnel paroxystique bénin ou encore la maladie de Ménière
- La prise concomitante de certains médicaments comme les analgésiques opiacés, les antibiotiques, les anticholinergiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou encore la digoxine ou encore la théophylline.

Il existe aussi des facteurs de risque liés à la chimiothérapie comme expliqué plus haut. Ce facteur est lui aussi impossible à changer et conditionnera par la suite le choix de l'antiémétique adéquat. C'est ce qu'on appelle le potentiel émétisant des traitements.

2) Les traitements classiques

a. Les antagonistes dopaminergiques

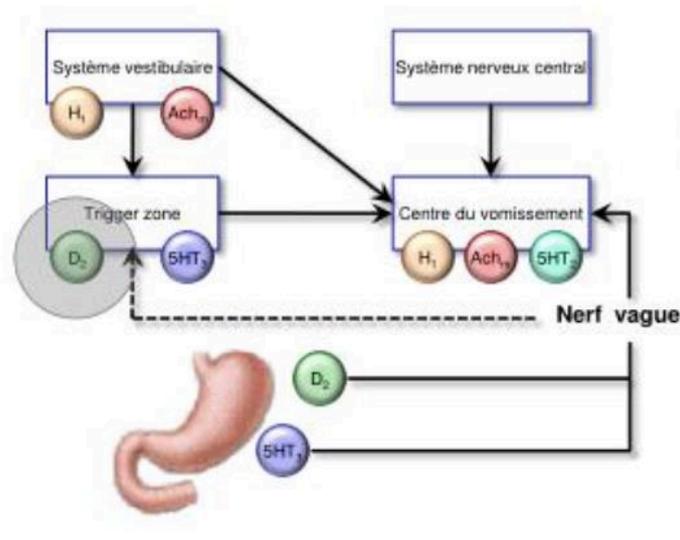


Figure 30: Mécanisme des antagonistes dopaminergiques sur la trigger zone(47)

Il y a tout d'abord la famille des benzamides comprenant le Métopimazine (Priméran). Il agit comme antagoniste des récepteurs dopaminergiques centraux via le tractus gastro-intestinal surtout, et un peu via la CTZ et stimule la motilité gastro-intestinale. A doses élevées, il agit même comme antagoniste des récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine, avec une efficacité inférieure aux autres traitements spécifiques de ce récepteur. Les faibles doses de Métopimazine par voie orale sont efficaces en prévention des NVIC aigus engendrés par les agents faiblement émétisants. Le métopimazine existe sous forme orale et parentérale à des doses variant de 10 à 40 mg per os toutes les 4 à 6 heures à 1 à 2 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 3 à 4 heures. Les effets indésirables de cette classe thérapeutique sont une petite sédation, de la diarrhée, des œdèmes, de l'hypertension secondaire à une rétention sodique, une impuissance réversible causée par une augmentation de prolactine. Des syndromes extra-pyramidaux peuvent survenir à des doses élevées et plus souvent chez les patients ayant entre 15 et 30 ans. C'est pourquoi le Métopimazine utilisé à fortes doses nécessite une administration concomitante de diphenhydramine ou de lorazépam en prévention. Les effets extra-pyramidaux possibles sont dus à son action centrale faible. La Métopimazine (Vogalène) et l'Alizapride sont aussi des antagonistes dopaminergiques périphériques et centraux à action centrale faible utilisés par voie orale ou intra musculaire.

Il y a ensuite la famille des butyrophénones comportant le dompéridone (Motilium) et l'halopéridol (Haldol). Seul l'Halopéridol possède une activité antidopaminergique centrale forte via le TGI et la CTZ au niveau du récepteur D2 similaire à celle des phénothiazines.

L'halopéridol bloque la dopamine dans la zone chimioréceptrice réflexogène et la Dompéridone agit de manière périphérique.

L'halopéridol est utilisé à petites doses (1 à 2 mg per os toutes les 4 à 6 heures) chez les patients ayant des NVIC réfractaires aux traitements classiques comme le Métoclopramide. Cependant, il n'est pas recommandé d'associer plusieurs antagonistes dopaminergiques entre eux car ils ont un profil d'effets indésirables similaire. Les effets indésirables de l'halopéridol sont la sédation, les réactions dystoniques aiguës, l'akathisie ou encore l'hypotension orthostatique.

Un traitement préventif des effets extra pyramidaux n'est pas nécessaire ici. L'Haldol est l'antagoniste D2 au niveau de la CTZ le plus puissant et le plus spécifique surtout indiqué dans les vomissements dus aux médicaments (chimiothérapie ou opioïdes) ou encore aux troubles métaboliques ou toxines. L'avantage est qu'il est peu sédatif et possède moins d'effets indésirables que les phénothiazines. La Dompéridone stimule la vidange gastrique et modifie la stimulation de la zone réflexogène des chimiorécepteurs. Elle constitue une alternative au Métoclopramide causant moins d'effets extra pyramidaux car elle ne passe pas la BHE et n'a pas d'effet central. La posologie est de 10 mg par voie orale 3 fois par jour en veillant à utiliser des doses quotidiennes les plus faibles possibles en raison du risque de torsades de pointe et de mort cardiaque subite à des doses supérieures à 30 mg/jour chez des patients de plus de 60 ans.

Il y a ensuite la classe chimique des phénothiazines qui sont les antagonistes D2 les moins puissants au niveau de la CTZ et du TGI car ils possèdent des activités antagonistes auprès d'autres récepteurs anticholinergiques ou encore antihistaminiques. On y trouve notamment la chlorpromazine (Largactil) entraînant hypotension, sédation via un antagonisme alpha 1 adrénergique, la diphénhydramine (Nautamine) qui provoque sécheresse buccale par le biais d'un antagonisme cholinergique, la lévopromazine (Nozinan) plus puissant mais aussi plus sédatif que l'Haldol qui entraîne hypotension via un antagonisme 5HT2 et enfin la métopimazine (vogalène) possédant une activité antidopaminergique et anti H1. En effet, on trouve le Dropéridol, neuroleptique, qui est principalement caractérisé par son effet antidopaminergique et une faible activité alpha1-adrénoLytique. L'action inhibitrice du dropéridol sur les récepteurs dopaminergiques de la zone gâchette et de l'area postrema lui confère une puissante action antiémétique, particulièrement utile dans la prévention et le traitement des nausées et vomissement postopératoires et/ou induits par les analgésiques opioïdes. A la dose de 0,15 mg/kg, le dropéridol entraîne une chute de la tension artérielle. Le dropéridol n'affecte pas la contractilité myocardique ni la fréquence cardiaque ; par conséquent, il n'a pas d'effet inotrope négatif. Sa faible activité alpha1-adrénoLytique peut entraîner une

hypotension modérée, une diminution des résistances vasculaires périphériques et de la pression artérielle pulmonaire.

Molécule	Récepteurs cibles	Voie d'administration	Posologie
Dompéridone	D2 périphériques	Voie orale (comprimé pelliculé, orodispersible ou suspension buvable)	Comprimé (à partir de 12 ans et de 35 kg) : 10 mg par prise et maximum 30 mg par jour Sirop : de 0,25 à 0,5 g/kg 3 ou 4 fois par jour sans dépasser 2,4 mg/kg
Métoclopramide	D2 périphériques et centraux (effet central faible)	Voie orale, IM, IV ou rectale	Adulte de plus de 18 ans : 10 mg 1 à 3 fois par jour Enfant de 1 à 18 ans : 0,1 à 0,15 mg/kg 1 à 3 fois par jour
Métopimazine		Voie orale ou IV	Adulte : 15 à 30 mg par jour Enfant : 1 mg/kg par jour à répartir en 3 prises
Alizapride		Voie orale ou IM	2 à 5 mg/kg/24h et jusqu'à 20 mg /kg/jour parfois
Halopéridol	D2 périphériques et centraux (effet central faible)	Voie orale ou IV	1 à 20 mg/jour et jusqu'à 40 au maximum

Résumé des principales caractéristiques des antagonistes dopaminergiques antiémétiques

b. Les antagonistes sélectifs des récepteurs 5HT₃

Il existe enfin un autre type de médicament agissant sur la CTZ et le TGI comme antagonistes des récepteurs 5HT₃. Ils sont surtout indiqués dans les nausées et vomissements dus à la chimio et à la radiothérapie. Ils empêchent la libération de sérotonine par les cellules entérochromaffines de la muqueuse intestinale, bloquant ainsi la transmission de l'influx nerveux afférent par les nerfs sympathiques spinaux et le nerf vague. Ils bloquent alors la stimulation de la CTZ et d'autres structures du SNC et n'ont aucun effet sur les récepteurs dopaminergiques, muscariniques et histaminiques n'entraînant donc aucune réaction extra pyramidale, ni d'effet anticholinergique, ni de sédation. Le seul effet secondaire prépondérant rencontré est la constipation. C'est pourquoi grâce à ce profil d'effets indésirables favorable,

ils sont considérés comme la prophylaxie antiémétique de 1^{ère} intention pour les agents hautement émétisants.(44) Cette classe de médicament comprend le Granisétron (Kytril) le plus puissant et le plus spécifique, l'Ondansétron (Zophren), le Tropisétron (Navoban) et le Palonosétron (Aloxi). Cependant, le Tropisétron a été retiré du marché en 2012 à cause du risque élevé de torsades de pointe. De plus, ces médicaments n'auraient pas d'effets sur les nausées et vomissements retardés ce qui impliquerait que ce type de nausées serait dû à un mécanisme indépendant de la sérotonine, et dépendant plutôt de la substance P. (44)

Les effets indésirables des antagonistes des récepteurs 5HT₃ sont notamment les céphalées, la constipation ou la diarrhée, la fatigue ou encore l'augmentation transitoire des aminotransférases hépatiques. Il a aussi été recensé des effets indésirables d'allongement des intervalles QT avec l'Ondansétron par voie intraveineuse. C'est pourquoi la dose maximale recommandée est maintenant de 16 mg par dose. (44)

D'après les études, l'association d'un antagoniste des récepteurs 5HT₃ avec un corticostéroïde aurait un effet plus important sur les NVIC aigus que leur utilisation seule.

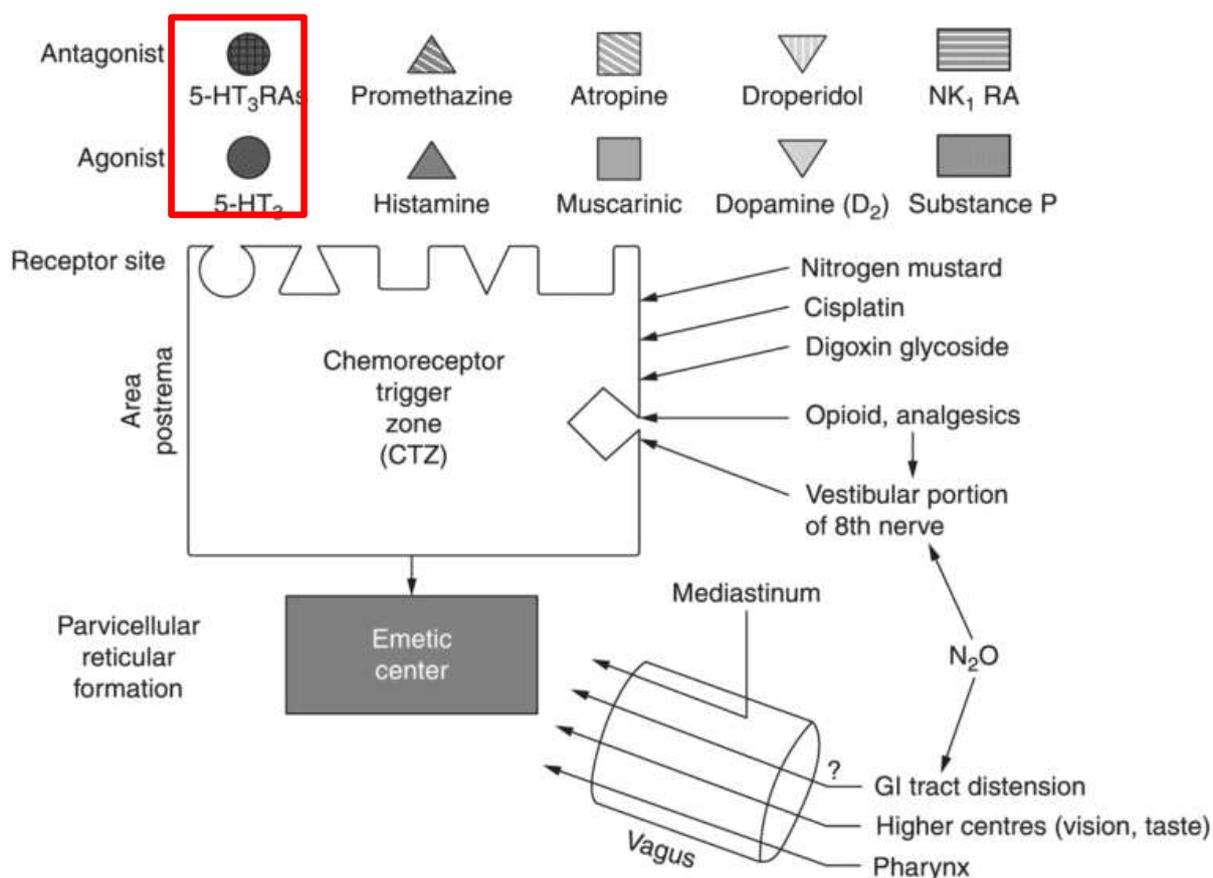


Figure 31: Action des antagonistes sérotoninergiques sur la CTZ(48)

c. Les corticostéroïdes

D'ailleurs, même si les corticostéroïdes n'ont pas d'AMM en tant qu'agents anti émétiques, ils ont néanmoins un rôle majeur dans la prévention des NVIC aigus et retardés. En effet, associés aux antagonistes 5HT₃, la dexaméthasone décuple son effet, alors que seul, les corticoïdes ont uniquement un effet sur les chimiothérapies faiblement émétisantes.

C'est pourquoi ils sont souvent ajoutés aux protocoles antiémétiques en association à d'autres médicaments. Leur mécanisme d'action reste flou mais les corticostéroïdes diminueraient les NVIC en diminuant l'inflammation et la production de prostaglandines dans le système nerveux central. Les doses recommandées sont de 8 à 20 mg par voie intraveineuse ou orale avant la chimiothérapie et de 8 à 16 mg en post-chimiothérapie par voie orale. Pour la méthylprednisolone, la dose pré chimiothérapie est de 40 à 125 mg par voie intraveineuse et elle n'est pas utilisée en post-chimio. Les corticoïdes peuvent présenter de nombreux effets indésirables comme l'euphorie, l'anxiété, l'insomnie, les symptômes gastro-intestinaux, l'agitation, l'augmentation de l'appétit et donc une prise de poids, de l'acné, de la dépression ou encore de l'hyperglycémie où il faut être prudent notamment chez les patients diabétiques. Ces effets indésirables sont plus importants et plus fréquents quand les traitements sont utilisés à long terme. (44)

d. Les antagonistes sélectifs des récepteurs NK-1

La substance P est une tachykinine agissant en stimulant les récepteurs NK-1 et impliquée surtout dans les NVIC retardés. Les récepteurs NK-1 sont surtout retrouvés sur les fibres afférentes du nerf vague dans le TGI et dans le noyau du tractus solitaire de la formation réticulée latérale du bulbe rachidien. L'aprépitant est le premier médicament de la classe des antagonistes sélectifs et compétitifs des récepteurs NK1 à avoir été commercialisé.

En associant la dexaméthasone avec un antagoniste des récepteurs 5HT₃ de la sérotonine et un antagoniste des récepteurs NK1 comme l'aprépitant, on obtient une prophylaxie efficace sur les NVIC aigus et retardés induits par une chimiothérapie hautement émétisante à haute dose comme le cisplatine. L'aprépitant est surtout métabolisé par le cytochrome P450 3A4 et un peu par le CYP1A2 et CYP2C19. Il est donc substrat du CYP3A4 mais aussi inhibiteur modéré et inducteur de ce cytochrome ainsi qu'inducteur du CYP2C9. Son métabolisme rend le médicament très sujet à de nombreuses interactions médicamenteuses notamment avec certains antinéoplasiques métabolisés par le CYP3A4 comme l'étoposide, l'irinotécan, la vinorelbine, le docétaxel ou encore le paclitaxel. L'aprépitant est utilisé par voie orale à la dose de 125 mg

au jour 1 et 80 mg aux jours 2 et 3. Son taux maximal est atteint 4 heures environ après administration. C'est une molécule surtout métabolisée par le foie, traversant le placenta et la barrière hémato-encéphalique. Cependant, une légère atteinte hépatique n'empêche pas l'usage de ce médicament. Seule une atteinte sévère nécessite prudence par manque de données. Il y a aussi le Rolapitant (Varuby)(49) en comprimé pelliculé. Il s'agit d'un nouvel antiémétique indiqué chez l'adulte dans la prévention des nausées et vomissements retardés associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement ou modérément émétisantes. Son principe actif est un nouvel antagoniste sélectif des récepteurs NK1 à demi-vie longue, le rolapitant. C'est un traitement de seconde intention qui doit être réservé aux patients ne pouvant pas recevoir une trithérapie à base d'un autre antagoniste des récepteurs NK1. Il doit être utilisé dans le cadre d'un schéma thérapeutique comportant de la dexaméthasone et un antagoniste des récepteurs 5-HT3 (sétron). La posologie est de 2 comprimés (180 mg) par voie orale dans les 2 heures précédant la chimiothérapie. Il y a aussi une association de Palonosétron et de Nétupitant (Akynzeo)(50). Cette classe de médicament a généralement une bonne tolérance, la fatigue étant l'effet indésirable principal. C'est un médicament qui peut aussi provoquer anorexie, pyrosis, constipation, diarrhée, nausée ou encore hoquet.

e. Traitements alternatifs et conseils hygiéno diététiques

Il existe aussi des traitements naturels pour lutter contre les nausées et vomissements.

Le gingembre peut être utilisé en condiment (racine fraîche en infusion ou dans les recettes) ou en complément alimentaire (poudre d'extrait sec de gingembre) pour lutter contre la nausée. L'avantage est qu'il comporte peu d'effets secondaires et de contre-indications.

La menthe poivrée peut aussi être utilisée sous forme de capsule, de thé, ou d'huile essentielle. Les nausées et vomissements de la chimiothérapie peuvent aussi être traités par l'homéopathie qui a l'avantage de n'avoir aucune interaction médicamenteuse, et quasiment aucun effet indésirable ni de contre-indication. On peut notamment proposer aux patients la spécialité Cocculine à la posologie de 2 comprimés 3 fois par jour avant les repas. La souche Nux vomica peut être proposée quand le fait de vomir n'améliore pas les nausées et que la langue est chargée. Quant à la souche Arsenicum album, elle est plutôt proposée pour les patients amaigris, affaiblis, frileux, fatigués et présentant des vomissements abondants brûlants.

Il est aussi important de rappeler les règles hygiéno diététiques. Les odeurs fortes (fromages par exemple) et épicées sont à éviter.

Au domicile du patient, en prévention, il est important de rappeler certaines règles hygiéno diététiques (51) :

- Repas éloignés des séances de traitements
- En cas de perte d'appétit : favoriser l'hydratation, favoriser l'alimentation nocturne parfois mieux tolérée, encourager l'enrichissement de l'alimentation : beurre, sauce, jus, crème afin d'augmenter les calories ingérées sachant que le volume diminue, privilégier les aliments à haute densité calorique
- Le jour avant la cure : fractionner les prises alimentaires (repas légers, sans aliments fris, gras ou épicés), éviter la consommation d'aliments nouveaux
- Pendant la cure : prévoir des bonbons acidulés ou mentholés à sucer, boire des boissons fraîches à base de Cola dégazé ou de thé glacé
- Après la cure : repas fréquents peu abondants, privilégier un environnement reposant et favorable (repas au calme), manger lentement et bien mâcher, bien s'hydrater, limiter les odeurs (poissons, fromages), maintenir une position assise 30 minutes après le repas

Si le patient rencontre tout de même des vomissements malgré les précautions, il est nécessaire de bien se réhydrater à l'aide d'eau, de boissons fraîches, de boissons à base de cola, de bouillons salés, ...

3) Le rôle du système endocannabinoïde dans les nausées et vomissements

Les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (CINV) sont très répandus, de nombreux schémas de chimiothérapie courants étant classés comme « fortement » ou « modérément » émétisants. En général, les schémas thérapeutiques antiémétiques modernes sont extrêmement efficaces pour prévenir les vomissements, mais ces schémas thérapeutiques sont beaucoup moins efficaces pour contrôler les nausées. En fait, le contrôle des nausées reste faible, 40 à 70 % des patients signalant des nausées alors qu'ils ont une chimiothérapie modérément émétisante. Le mécanisme par lequel les agents chimiothérapeutiques provoquent des nausées et des vomissements est assez bien compris. Les agents chimiothérapeutiques favorisent la libération excessive de sérotonine par les cellules entérochromaffines qui tapissent le tractus gastro-intestinal, et des concentrations élevées de sérotonine se lient aux récepteurs 5-hydroxytryptamine 3 (5-HT₃) sur les afférences du nerf vagal à proximité, qui envoient des informations sur les produits chimiques en excès au cerveau et favorisent directement les vomissements. De plus, la toxicité des cellules entérochromaffines peut provoquer la mort cellulaire et une élévation chronique de la sérotonine et d'autres substances sécrétées, qui à leur tour sensibilisent le nerf vagal et provoquent des nausées et des nausées retardées.

Les classes d'antiémétiques les plus souvent utilisées pour les patients cancéreux sont les antagonistes des récepteurs 5-HT₃, et les cannabinoïdes inhibent également directement ces récepteurs. Plus précisément, on pense que le CBD peut agir comme un modulateur du récepteur 5-HT₃ et comme un agoniste indirect sur les autorécepteurs 5-HT_{1A}, ce qui réduit finalement la disponibilité de la sérotonine (5-HT₃). Des preuves précliniques de plus en plus nombreuses suggèrent que le système endocannabinoïde joue un rôle dans la régulation des nausées et des vomissements. Les récepteurs cannabinoïdes CB₁ et CB₂, situés dans le tronc cérébral et le tractus gastro-intestinal, sont associés au contrôle émétogène chez le rat, la souris, le furet et la musaraigne. Par exemple, le THC a réduit les effets émétiques de la chimiothérapie au cisplatine induite chez la moindre musaraigne. De plus, la suppression des vomissements induite par le CBD a été inversée par un prétraitement avec un antagoniste 5-HT_{1A}. Cela nous permet d'émettre l'hypothèse que l'effet antiémétique du CBD serait médié par l'activation des récepteurs 5-HT. Les cannabinoïdes ont aussi modulé la libération de substance P, un neurotransmetteur impliqué dans les nausées et vomissements dans plusieurs études précliniques. Par exemple, il a été démontré que le THC augmentait la libération de substance P chez le rat adulte. D'autres études montrent aussi l'implication des cannabinoïdes dans la modulation des nausées et vomissements dus à la chimiothérapie.

Par exemple, déjà en 2001, Musty et ses collègues ont publié une revue des rapports de six États (par exemple, le Tennessee et le Nouveau-Mexique) qui ont mené des essais sur le cannabis fumé. Ils ont rapporté que 70 à 100 % des sujets ont ressenti un soulagement des nausées et des vomissements, tandis que ceux qui prenaient du THC par voie orale ont connu une réduction de 76 à 88 %. Dans l'une des seules études réalisées au 21^e siècle, Duran et ses collaborateurs ont recruté 16 patients sous chimiothérapie, qui ont présenté des nausées ou des vomissements induits par la chimiothérapie malgré un traitement antiémétique standard. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit un spray buccal à base de cannabis contenant du THC et du CBD, soit un placebo. Ceux dans le groupe de traitement ont connu moins de nausées et de vomissements que ceux du groupe placebo.

De plus, en 2007, Meiri et ses collaborateurs ont fait une étude randomisée sur 64 patients recevant une chimiothérapie modérément à hautement émétisante. Un groupe a reçu du dronabinol (THC synthétique), un autre de l'ondansétron, le suivant les deux, et le dernier un placebo en plus des traitements antiémétiques standards. Au final, tous les groupes étaient plus efficaces que le placebo. Un rapport de 2017 a donc conclu qu'il existe des preuves que les cannabinoïdes oraux sont efficaces dans le traitement des nausées et des vomissements induits par la chimiothérapie. Une voie non orale (par exemple, inhalation, intranasale)

d'administration du médicament est particulièrement importante pour le traitement des nausées et des vomissements afin que le médicament puisse être administré de manière fiable au site cible et ne pas être émis lui-même. Il existe certaines limites dans toutes ces études, raisons pour lesquelles le cannabis thérapeutique n'est pas encore le traitement de première intention des nausées et des vomissements. Par exemple, la plupart des études évaluant l'efficacité des cannabinoïdes ont été réalisées dans les années 1980 et n'ont pas encore été comparées aux régimes antiémétiques modernes. De plus, paradoxalement, un symptôme de plus en plus reconnu de la consommation de cannabis est le syndrome d'hyperémèse cannabinoïde, qui se présente sous la forme de cycles de vomissements accompagnés de douleurs abdominales. Ce syndrome a tendance à être associé à des doses fréquentes et élevées de cannabis récréatif. L'étiologie du syndrome d'hyperémèse cannabinoïde est en grande partie inconnue, mais on s'attend à ce qu'elle implique le système endocannabinoïde. (38)

a. Médicaments et substances utilisés

Il n'y a actuellement que deux molécules à base de cannabinoïdes indiquées dans les nausées et vomissements dus à la chimiothérapie anticancéreuse :

- Le Nabilone (Cesamet) qui est un analogue synthétique du THC. En Europe, il est disponible en Allemagne, au Danemark, en Espagne, en Croatie, en Autriche, en Slovénie, en Norvège. Il est aussi disponible au Royaume-Uni. En revanche, il n'est pas autorisé en France. (52)
- Le Dronabinol (Marinol) qui est du THC synthétique. Il est autorisé au Danemark, en Irlande, en Espagne, en Croatie, en Pologne, en Slovénie, en Suède et en Norvège. En France, il est autorisé en ATU. (52)

Le THC est un agoniste partiel des récepteurs CB1 et provoque plus facilement des symptômes émétiques à des doses plus faibles alors que les médicaments de synthèse à base de cannabinoïdes peuvent aussi provoquer ces effets à long terme mais plus difficilement car ce sont des agonistes complets des récepteurs CB1. Les vomissements constituent l'un des effets indésirables les plus fréquents en cas d'intoxication aiguë aux cannabinoïdes synthétiques. C'est ce qui a été expliqué précédemment et nommé le « syndrome d'hyperémèse cannabinoïde ». Celui-ci comprend 3 étapes se succédant selon un cycle qui se répète et qui est toujours initié par la consommation de cannabis :

- La phase prodromique qui comprend des symptômes variés mais majorés le matin comme l'anxiété, les nausées sévères, parfois de la transpiration excessive, des rougeurs ou encore une soif intense. Cette phase dure parfois des mois sans vomissement.

- La phase hyperémétique qui est caractérisée par des douleurs abdominales, des nausées et des vomissements. Pour que cette phase s'arrête, une abstinence prolongée est nécessaire pour arriver dans la phase de récupération.
- La phase de récupération arrive ensuite et les besoins de bain chaud et de douche diminuent. Le rétablissement complet prend énormément de temps (des semaines voire des mois).

Le seul traitement du CHS est l'abstinence totale en cannabis et les antiémétiques comme les antagonistes des récepteurs 5-HT3 ne sont pas efficaces pour soulager les nausées et vomissements dus au CHS. Les benzodiazépines comme le diazépam et les antipsychotiques comme l'halopéridol sont quant à eux efficaces pour traiter les phases émétiques du CHS.

L'hypothèse majeure de cet effet indésirable serait que l'activation prolongée du récepteur CB1 due à une exposition à long terme au THC provoque une désensibilisation et/ou une régulation négative du récepteur CB1 et des modifications enzymatiques, provoquant une dérégulation du système endocannabinoïde. (46)

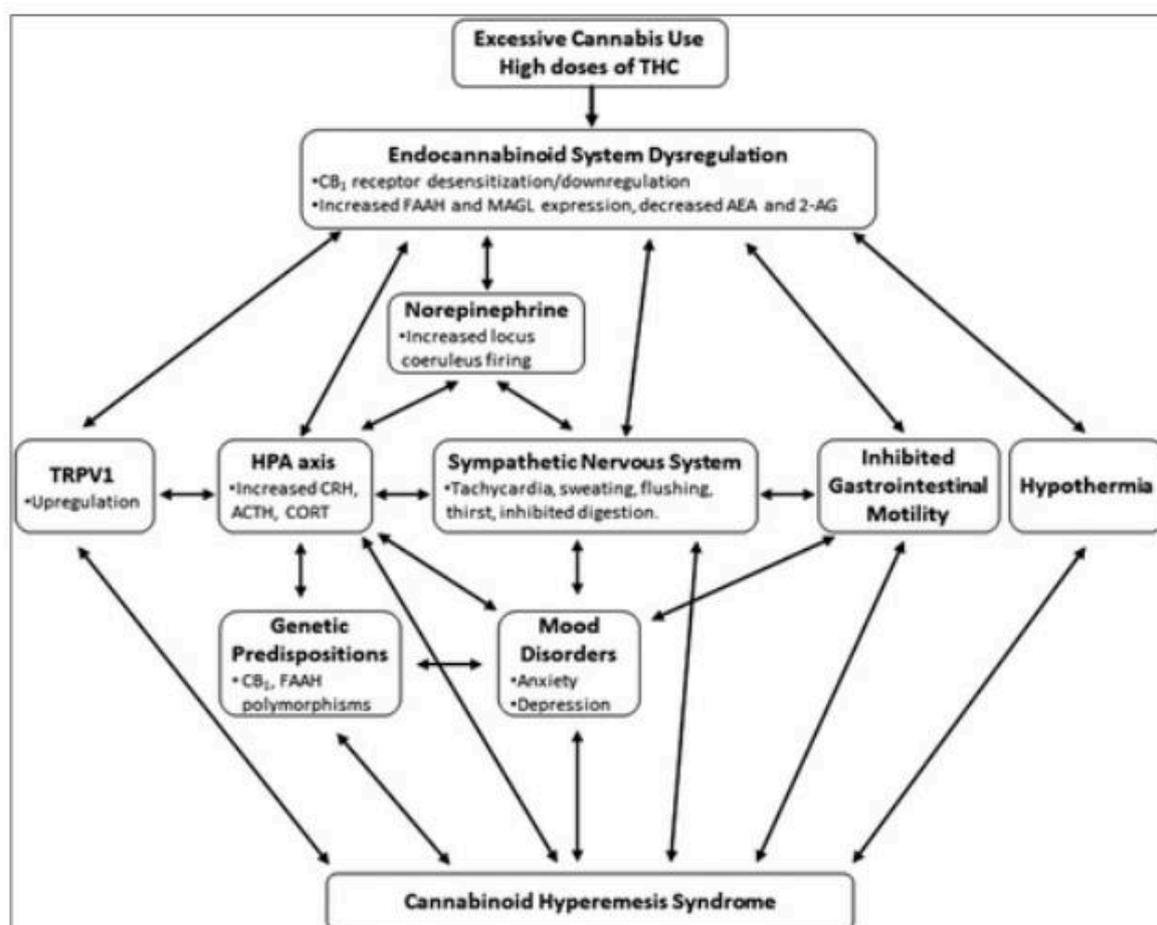


Figure 32: Mécanismes responsables du syndrome d'hyperémèse cannabinoïde(46)

b. Rôle des cannabinoïdes dans les nausées et vomissements chimio induits

Des revues récentes ont conclu que les cannabinoïdes agissaient principalement via les récepteurs périphériques CB1 pour diminuer la motilité intestinale (Pertwee 2001) mais ils peuvent aussi agir au niveau central pour diminuer les vomissements (Van Sickle et al 2001). Le complexe vagal dorsal DVC est le point de départ d'une voie commune qui induira des vomissements, par une activation gastro-intestinale vagale ou par plusieurs agents cytotoxiques. Le DVC comprend la zone postrema AP, le noyau du tractus solitaire NTS et le noyau moteur dorsal du vagus DMNX dans le tronc cérébral des rats, furets et musaraignes. Des récepteurs CB1 ont été retrouvés dans les zones du cerveau ayant un rôle dans les vomissements notamment le DMNX (Van Sickle et al 2001). Il y a aussi des récepteurs CB1 dans le NTS, activés par le delta9 THC et bloqués par l'antagonisme ou agonisme inverse sélectif CB1, SR141716A (Rimonabant) et AM251 (Van Sickle).

Plus récemment, des études ont montré que le système cannabinoïde interagissait avec le système sérotoninergique dans le contrôle des vomissements. En effet, au niveau du DVC, on trouve des récepteurs CB1 mais aussi des récepteurs 5-HT3.

De plus, l'anandamide interagit avec la sérotonine et les récepteurs cannabinoïdes sont coexprimés avec les récepteurs de la sérotonine 5-HT3 dans certains neurones du SNC (Hermann et al 2002), enfin, une étude de Barann et al 2002 a rapporté des interactions inhibitrices entre ces deux types de récepteurs.

Les cannabinoïdes agiraient au niveau des récepteurs présynaptiques CB1 pour inhiber la libération de sérotonine synthétisée (Schlicker et Kathman 2001 Howlett et al 2002 Darmani et Johnson 2004). Darmani et ses collègues (2003) concluent que le SR141716A, antagoniste CB1 produisant des vomissements chez la musaraigne augmente la sérotonine cérébrale.

Quant au CBD, son activité antiémétique peut être due à son action agoniste sur les récepteurs 5HT1A diminuant la biodisponibilité de la sérotonine. (8)

Donc, la compréhension de l'implication du système endocannabinoïde dans les nausées et vomissements s'améliore de plus en plus avec le temps. On a identifié le site d'action dans la zone émétique du tronc cérébral qui est le complexe vagal dorsal (chez le furet et la musaraigne). De nombreux cannabinoïdes agissent sur les récepteurs CB1 pour produire les effets antiémétiques, mais on n'est pas sûr du mécanisme du cannabidiol qui n'agit pas sur les récepteurs CB1 mais produit un effet antiémétique dans un dosage restreint chez le *Suncus Marinus*. (Parker et al 2003 Kwiatkowska et al 2004). Il agirait sûrement par agonisme 5HT1A diminuant la sérotonine libérée et donc diminuant les nausées et vomissements.

Plus récemment, en 2020, une étude confirme que l'action antiémétique des CB est médiée par les récepteurs CB1 et la sérotonine (5HT-3). La recherche préclinique suggère que les CB sont utiles pour gérer les symptômes et les effets secondaires des agents chimiothérapeutiques toxiques. Par exemple, chez les musaraignes, le Δ 9-THC a réduit les vomissements induits par le cisplatine de manière dose-dépendante. Des études antérieures sur des animaux ont déjà démontré le potentiel du Δ 9-THC, du Δ 8-THC et du Nabilone dans la prévention des vomissements. (53)

Le dronabinol (THC synthétique) et le nabilone (analogue synthétique du THC) ont été testés en tant que nouveaux agents antiémétiques par voie orale dans de nombreux essais cliniques.

Le nabilone a été approuvé au Canada en 1982 puis est devenu récemment disponible aux États Unis. Quant au dronabinol, il a été approuvé comme antiémétique utilisé dans les chimiothérapies anticancéreuses aux États Unis en 1986.

Tramer et coll ont effectué 30 comparaisons randomisées entre cannabis et placebo ou d'autres antiémétiques dont les données d'efficacité et de toxicité étaient connues.

Le Nabilone par voie orale et le Dronabinol par voie orale se sont avérés être significativement plus efficaces que la prochlorpérazine, le métoproclamide, l'halopéridol, la dompéridone ou l'alizapride. L'étude impliquait 1366 patients.

Concernant le ressenti des patients, la plupart a préféré le traitement avec des cannabinoïdes. En effet, Tramer et coll. ont classé deux types d'effets secondaires :

- « Effets secondaires potentiellement bénéfiques » comme la sédation, la somnolence ou l'euphorie
- Effets secondaires « moins souhaitables » comme des étourdissements, une dysphorie, une dépression, des hallucinations, une paranoïa ou encore une hypotension.

Par la suite, 15 études ont comparé le Nabilone à un placebo ou à des antiémétiques connus. Chez 600 patients, le Nabilone a été supérieur en termes d'efficacité à la prochlorpérazine, à la dompéridone et à l'alizapride. Dans 14 études portant sur 681 patients, le Dronabinol, médicament à base de cannabinoïdes a présenté un effet antiémétique équivalent ou significativement supérieur à celui de la chlorpromazine et équivalent au métoproclamide et à l'halopéridol. Il existe un biais dans cette étude. En effet, les antagonistes des récepteurs 5HT3 maintenant les antiémétiques les plus utilisés, ne l'étaient pas en comparaison dans l'étude. De plus, un petit essai de phase II randomisé en double aveugle, et contrôlé par un placebo a été fait afin de comparer le médicament à base de plante entière de cannabis, le nabiximol, dans le traitement des NVIC au placebo. Sept patients ont reçu un mélange de delta-9-THC et de CBD, et neuf patients se sont vus ajouter un placebo en plus de leur traitement antiémétique habituel. Cinq des sept personnes ayant reçu du nabiximol en comparaison à seulement deux patients sur

neuf sous placebo ont eu une réponse complète avec une dose moyenne de 4,8 mg soit 13 mg de THC et 12 mg de CBD. Il y a aussi eu trois essais concernant l'efficacité du cannabis fumé dans les NVIC. Dans deux de ces études, le cannabis fumé n'était utilisé qu'après échec du dronabinol alors que le troisième essai était randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, et 20 adultes ont été inclus. Le cannabis fumé ainsi que le THC par voie orale ont été testés. Un quart des patients ont signalé une réponse antiémétique positive aux cannabinoïdes. Et en les interrogeant, 35% des patients préféraient le dronabinol oral, 20% la marijuana fumée et 45% n'ont pas su dire de préférence. Au niveau des effets indésirables, quatre personnes ayant reçu du dronabinol, deux personnes ayant testé la marijuana fumée et une personne ayant eu les deux substances ont eu des hallucinations ou une perception du temps déformée.

Le Dronabinol et le Nabilone sont tous les deux approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) des Etats Unis pour le traitement des NVIC chez les patients non répondeurs au traitement classique. La durée d'action du Nabilone est prolongée lui permettant une administration deux fois par jour à la posologie d'1 ou 2 mg 1 à 3 heures avant la chimiothérapie ou la nuit précédant l'administration. Quant au Dronabinol, il est initié à une dose de 5 mg/m² 1 à 3 heures avant la chimiothérapie puis toutes les 2 à 4 heures après la chimiothérapie avec un maximum de 4 à 6 doses par jour. La dose peut ensuite être augmentée de 2,5 mg/m² progressivement pour atteindre un maximum de 15 mg/m² par dose. L'avantage du cannabis fumé est qu'il fait effet en quelques minutes et qu'il n'y a pas besoin de prévoir 1 à 3 heures avant la chimiothérapie.(54)

Le médicament antiémétique NabiloneTM exerce ses effets bénéfiques principalement via le blocage des récepteurs vagues 5-HT_{3A}, en plus d'agir au niveau des zones antiémétiques centrales. NabiloneTM est un analogue du Δ 9-THC, qui a été développé comme une molécule ayant moins d'effets secondaires psychotropes, tout en conservant les propriétés antiémétiques du Δ 9-THC. D'autres molécules de cannabinoïdes, ont été testées et ont réduit de manière stéréosélective les courants médiés par les récepteurs 5-HT_{3A} comme le Δ 9-THC, WIN55212-2, l'anandamide (qui est un endocannabinoïde), JWH015 et CP55940 (agonistes des récepteurs CB1 et CB2) ou encore LY320135 (antagoniste du récepteur CB1) (Fan, 1995; Barann et al., 2002; Oz et al., 2002, 2004b; Godlewski et al., 2003). Étant donné le degré élevé de colocalisation des récepteurs 5-HT₃ et CB1 dans les interneurons de l'hippocampe et du gyrus denté, il est possible que les deux récepteurs agissent dans une certaine mesure comme un relai moléculaire en présence d'anandamide (Morales et Backman, 2002), en d'autres termes, les concentrations nanomolaires d'anandamide inhibent la 5-HT₃ et activent les récepteurs CB1 dans les mêmes neurones au même instant. (8)

III. Rôle des cannabinoïdes sur l'appétit et application en oncologie

1) Anorexie liée au cancer

a. Physiopathologie

Le mot « cancer » est très large et regroupe un grand nombre de maladies, ayant pour point commun l'apparition de tumeurs malignes. Elles constituent la deuxième cause de mortalité après les maladies cardiovasculaires.

10 à 20% des décès par cancer ont pour cause la dénutrition et dans 40% des cas, il y a une mauvaise classification de la sévérité de l'état nutritionnel par les médecins. 30 à 60% des patients reçoivent un support nutritionnel. La dénutrition est la plus fréquente dans les cancers ORL, du pancréas et du tube digestif. Leur prévalence est aussi augmentée chez les personnes âgées, ou à un stade avancé. (55)

L'anorexie se manifeste par une perte d'appétit importante. Elle a différentes origines et peut aller jusqu'à la cachexie cancéreuse, une maigreur extrême associée à une atteinte de l'état général. En moyenne, un patient sur deux présentera une cachexie cancéreuse avec perte de tissu adipeux et de masse musculaire ce qui diminue leur espérance de vie, déjà en général diminuée par le cancer. La dénutrition est cependant variable selon le type de cancer. En effet, les personnes atteintes de cancer du pancréas ou de l'œsophage sont celles qui souffrent le plus de cela (prévalence supérieure à 50%) suivis des cancers du poumon et ORL (prévalence supérieure à 40%), puis des cancers du côlon-rectum (prévalence supérieure à 30%) et enfin les cancers du sein (prévalence de 20%). 5 à 25% des patients atteints de cancer décèdent des suites d'une dénutrition. C'est pourquoi il est très important de tout faire pour éviter ces problèmes d'anorexie et de cachexie cancéreuse, chez des patients déjà fortement affaiblis par un cancer. En réalité, l'anorexie cancéreuse a une physiopathologie très complexe. Elle peut être primaire, c'est-à-dire directement due au cancer ou alors secondaire, c'est-à-dire la cause des traitements anticancéreux. De plus, d'autres facteurs comme des douleurs ou des problèmes psychologiques, ou encore l'augmentation de la dépense énergétique liée à la tumeur, peuvent entraîner une perte de poids. (56)

Au niveau du métabolisme des glucides, la présence d'un cancer entraîne une augmentation de la glycolyse, de la glucogénèse, du cycle de Cori et une résistance à l'insuline.

Au niveau glucidique, un cancer signifie obligatoirement une multiplication cellulaire plus importante et le besoin en oxygène devient insuffisant d'où une hypoxie tissulaire. La tumeur passe d'une glycolyse aérobie avec une production maximale d'ATP par glucose à une anaérobie ce qui produit de l'acide lactique qui entraîne une production d'énergie moins importante mais en revanche diminue la production de ROS (espèces réactives de l'oxygène) ce qui entraîne une augmentation des tumeurs. C'est ce qu'on appelle le cycle de Cori, où la cellule doit consommer beaucoup plus de glucose pour produire autant d'ATP. Une diminution de la production d'énergie sous forme de 4 ATP par cycle signifie une perte de 250 à 300 kCalories par jour soit 0,9 kilogrammes de masse grasse par mois. De plus, la présence d'un cancer provoque une résistance à l'insuline car il y a une majoration de la production du glucose par augmentation de la néoglucogénèse, qui elle-même, consomme de l'énergie.

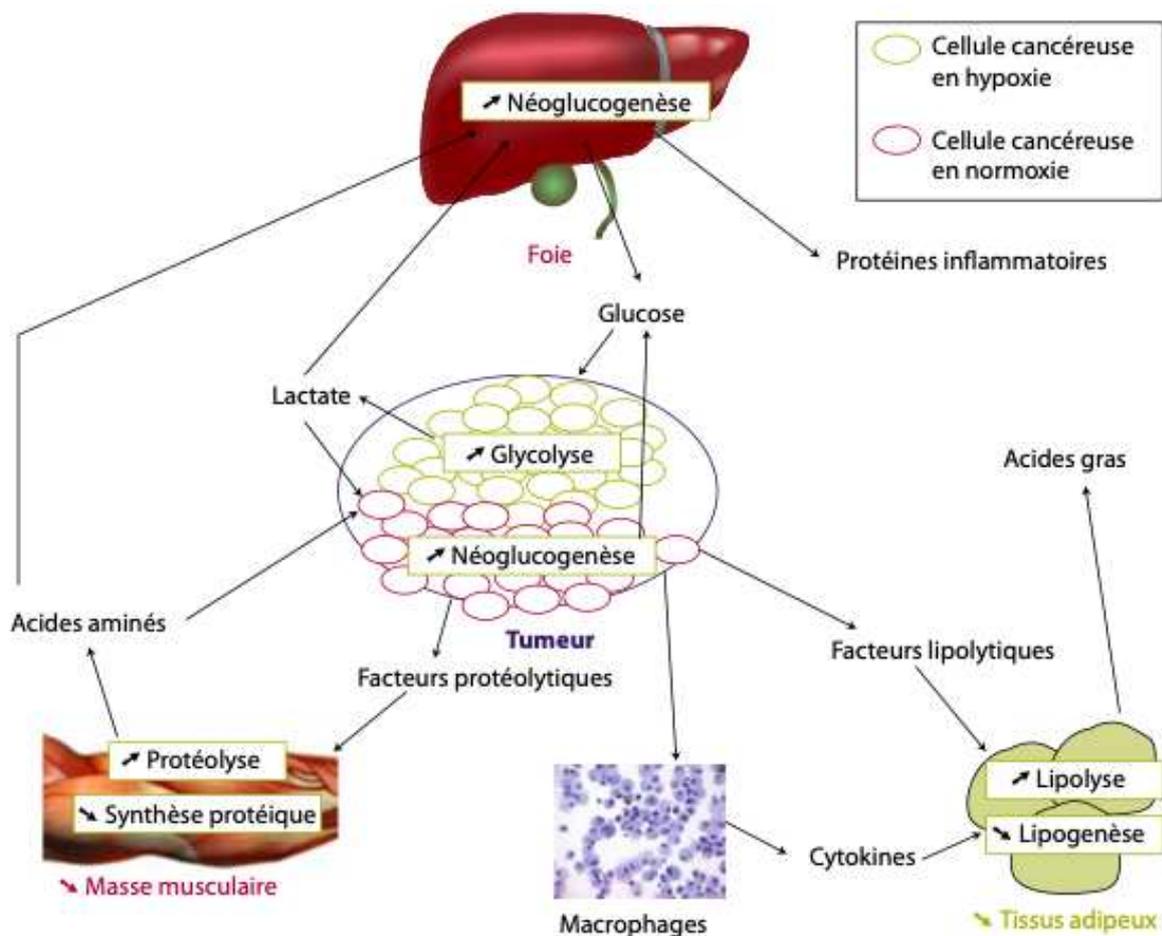


Figure 33: Modification du métabolisme des glucides au niveau des cellules cancéreuses, et des lipides et des protéines au niveau de la masse musculaire et grasseuse(57)

Au niveau du métabolisme des acides gras, la lipolyse est majorée tandis que la lipogénèse est diminuée. De plus, l'oxydation des acides gras augmente. Tout cela est souvent couplé à une restriction calorique entraînant chez la plupart des patients une perte de masse grasse, mais une

hyperlipémie. L'association de la diminution de l'apport calorique et de l'inflammation systémique due aux cytokines IL-1, IL-6, TNF et IFN γ entraînent une augmentation de la lipolyse et donc une augmentation du glycérol, des triglycérides et des acides gras libres et une diminution de la lipogénèse. Il y a donc une oxydation plus importante des acides gras ce qui va entraîner la transformation du tissu adipeux blanc en graisse brune ou grise par une augmentation de l'enzyme de découplage UCP-1 et l'activation du programme thermogénique. Il y a donc une perte importante de tissu graisseux.

Au niveau protéique, les tumeurs entraînent une diminution de la synthèse protéique ainsi qu'une augmentation de leur dégradation ce qui engendre fatalement une perte de masse musculaire. De plus, les taux de glutamine, principal acide aminé présent dans le muscle diminuent car le muscle strié n'est plus capable d'en synthétiser quand le patient est dans la phase pré-cachexique, et en plus, les cellules cancéreuses et les cellules immunitaires activées en consomment beaucoup. Cette baisse du taux de glutamine entraîne des dysfonctionnements d'organes notamment des muscles. D'autres mécanismes contribuent à la perte de poids, notamment les cytokines sécrétées soit directement par la cellule cancéreuse (Interleukine 6 IL-6) ou par des cellules immunitaires activées par des substances sécrétées par la tumeur (Interleukine 1, interféron gamma, cachexine = TNF alfa). Ces cytokines agissent à la fois sur le cerveau pour diminuer l'appétit et entraîner l'anorexie, sur le tissu adipeux pour diminuer la synthèse des lipides et augmenter leur catabolisme, sur le tissu musculaire pour diminuer la synthèse protéique et augmenter leur dégradation ainsi que sur le foie pour augmenter la néoglucogénèse et donc la production de glucose. De plus, les cytokines provoquent un stress oxydatif sur les cellules et augmentent la sécrétion de certaines hormones comme l'hydrocortisone ou les catécholamines qui augmentent la dépense énergétique quand elles sont sécrétées car ce sont des hormones associées au stress. Il y a aussi une augmentation de la sécrétion de glucagon, entraînant une résistance à l'insuline, une augmentation de la néoglucogénèse et une perte d'azote entraînant une cachexie cancéreuse et une diminution de celle de l'insuline.

Enfin, il existe des facteurs lipolytiques comme les « Lipid Mobilizing Factors » qui sont des protéines acides produites par les cellules tumorales qui décomposent les graisses en acides gras et en glycérol comme les hormones lipolytiques. Cela entraîne à nouveau une diminution du tissu adipeux. Enfin, la tumeur sécrète aussi un facteur protéolytique, Protein Mobilizing Factors, glycoprotéine sulfatée qui agit sur le muscle et diminue ainsi la masse musculaire entraînant encore une fois une cachexie.(55)

Au total, un cancer entraîne une diminution des calories ingérées, une perte de poids, une perte de masse graisseuse ainsi que de masse grasse.

En plus de cette perte de poids liée au cancer, il y a aussi une perte d'appétit due à une dérégulation de certains contrôles.

b. Symptômes et causes

Le symptôme majeur de l'anorexie liée au cancer est bien sûr la perte de poids, majoritairement une perte de muscles, mais aussi de graisse et de masse osseuse. Il y a aussi une diminution de l'appétit, du taux d'hémoglobine.(58)

Les causes de cette anorexie sont multiples (59) :

- Elle provient tout d'abord de la production par l'organisme ou la tumeur de médiateurs notamment des cytokines modifiant le métabolisme des nutriments et entraînant une diminution de l'appétit. Il s'agit de troubles de la régulation centrale de l'appétit.
- L'état général lui-même notamment une douleur, un état anxieux ou encore un état dépressif peut entraîner une perte d'appétit. Certains facteurs socio-économiques comme les problèmes financiers ou l'isolement peuvent aussi entraîner une diminution de l'appétit.
- Une hospitalisation mal vécue par le patient, peut aussi entraîner une perte d'appétit.
- Enfin, le cancer ou son traitement peut entraîner des problèmes digestifs et sensoriels notamment une perturbation du goût à cause de la tumeur ou des chimiothérapies (sels de platine) ou de l'odorat, des nausées et vomissements ou encore des problèmes de déglutition et de mastication pouvant directement impacter l'appétit. Des troubles du transit intestinal, que ce soit des diarrhées ou de la constipation ou des dégoûts de certains aliments peuvent aggraver le pronostic.

c. Diagnostic

1. Méthodes anthropométriques

Il faut tout d'abord surveiller le poids du malade qu'il faut ensuite comparer au poids précédent en prenant en compte l'hydratation du malade. Il est alors possible de calculer l'indice de masse corporelle IMC qui correspond au poids en kilogrammes sur la taille en mètres au carré. Cependant, cette valeur peut être critiquée puisque l'IMC d'une personne obèse peut être faussement rassurant. (60)

L'IMC est très critiquable puisqu'un même IMC peut avoir une muscularité (surface musculaire/taille²) totalement différente. De plus, l'infiltration adipeuse musculaire (myostéatose) peut être très différente. A l'inverse, pour une même muscularité, le BMI peut être très différent, et la myostéatose aussi. Le pronostic est le meilleur quand la personne a un IMC moyen avec une muscularité maximale et une myostéatose minimale. Ensuite, il faut calculer le pourcentage d'amaigrissement en comparant le poids habituel au poids actuel, plus exactement en faisant la soustraction du poids habituel et du poids actuel divisée par le poids habituel et en multipliant par cent. Si le pourcentage d'amaigrissement est supérieur à 10%, on parle de dénutrition alors que si c'est supérieur à 25%, le pronostic vital est engagé.

Il est aussi possible ensuite de mesurer l'épaisseur cutanée tricipitale ECT pour estimer la masse grasse. Cette mesure est faite avec un appareil appelé « compas de Harpenden » sur le bras non dominant, semi-fléchi, au milieu de la distance entre l'acromion (au-dessus de la tête de l'humérus) et l'olécrâne (extrémité du coude). Les normes sont entre 12 et 13 millimètres pour l'homme et 16 et 17 millimètres pour la femme. Il reste à estimer la masse musculaire en mesurant la circonférence brachiale CB avec un centimètre de couturière. On peut ensuite calculer la circonférence musculaire brachiale CMB en faisant 0,314 multiplié par l'épaisseur cutanée tricipitale, le tout multiplié par CB. Chez la femme, il y a dénutrition à partir d'une CMB inférieure à 19 centimètres alors que chez l'homme de moins de 65 ans, c'est inférieur à 24 centimètres et chez l'homme de plus de 65 ans, c'est inférieur à 22 centimètres.

Ce qu'il est surtout important, c'est de connaître la composition corporelle puisqu'une diminution importante de la masse grasse présente peu de risques tandis qu'une diminution de la masse maigre composée de l'eau, des protéines et du calcium est dangereuse et engage le pronostic vital. La méthode utilisée est l'absorptiométrie biphotonique DEXA utilisant des rayons X qui seront plus ou moins atténués en fonction de la composition corporelle.

L'évaluation des ingesta peut aussi être une méthode utilisée pour évaluer le risque de dénutrition en comparant les apports quotidiens du patient à ses apports nutritionnels conseillés.

(55)

2. Analyse biologique

Il est possible d'estimer l'état nutritionnel du patient en mesurant le taux de protéines plasmatiques dont la synthèse est exclusivement hépatique, c'est-à-dire en faisant le bilan nutritionnel. Il faut interpréter ce taux en fonction de l'état d'hydratation puisque des états d'hyperhydratation ou de déshydratation peuvent changer les résultats. Il faut aussi se renseigner si le patient est traité par un corticoïde qui provoque un transfert de l'albumine au niveau vasculaire ou s'il possède une insuffisance hépatique diminuant la synthèse des

protéines plasmatiques. Le bilan nutritionnel comprenant le dosage de l'albumine doit se faire à distance d'un syndrome inflammatoire. La diminution de la sérumalbumine révèle une dénutrition chronique tandis qu'une diminution de la pré albumine est souvent synonyme de dénutrition aiguë. On peut ensuite calculer la créatininurie des 24 heures, la créatinine étant le produit du catabolisme musculaire dont l'excrétion est exclusivement urinaire. Ce taux est plutôt constant, peu importe l'alimentation et proportionnellement à la masse musculaire. La norme de la créatininurie des 24 heures est de 23 milligrammes par kilogramme chez l'homme et 18 chez la femme. La limite est que cette valeur normale ne prend pas en compte l'imprécision du recueil d'urines, la fonction rénale du patient qui peut être diminuée, ...

Il existe enfin d'autres problèmes au niveau biologique, qui sont peu sensibles et peu spécifiques, mais pouvant avoir un rôle important pour le bilan nutritionnel complet, on peut notamment mettre en évidence dans les bilans biologiques effectués une hypokaliémie, une hypomagnésémie, une hypophosphorémie, une anémie, une carence en fer, en acide folique, en vitamine B12, en zinc, en vitamine A, D, E ou encore PP. (55)

d. Conséquences néfastes

La dénutrition liée à la maladie secondaire à l'activation de l'inflammation systémique entraîne une perte pondérale, une atteinte de la composition corporelle, une atteinte fonctionnelle, physique et émotionnelle.

La sarcopénie, c'est-à-dire une faible masse musculaire entraîne :

- Fatigue
- Diminution de force
- Limitation fonctionnelle possible
- Diminution de l'autonomie
- Diminution de la qualité de vie

e. La cachexie cancéreuse

La cachexie cancéreuse entraîne un affaiblissement de l'organisme caractérisé par une perte de masse musculaire et de tissu adipeux et aboutissant à un déficit fonctionnel. Cette pathologie est présente chez un patient cancéreux sur deux et pose problème car n'est pas réversible par une nutrition classique. Elle diminue énormément l'espérance de vie en diminuant les défenses immunitaires, en ralentissant la cicatrisation et entraînant une perte de force. La cachexie

cancéreuse augmente aussi le risque de mortalité due aux maladies nosocomiales et à la chimiothérapie. La cachexie entraîne souvent une déficience fonctionnelle. (57)

La cachexie est caractérisée par trois phases successives (55) :

- La pré-cachexie où la dénutrition n'est pas encore visible car la perte de poids est inférieure à 5% cependant, il y a des problèmes métaboliques biochimiques et moléculaires. L'évolution vers la cachexie dépend du type et stade du cancer, de l'importance de l'inflammation systémique et du degré de réponse tumorale au traitement anticancéreux
- La cachexie moyenne avec une perte de poids de plus de 5%
- La cachexie sévère ou réfractaire où l'espérance de vie est inférieure à 3 mois et qu'il n'y a plus aucune réponse au traitement

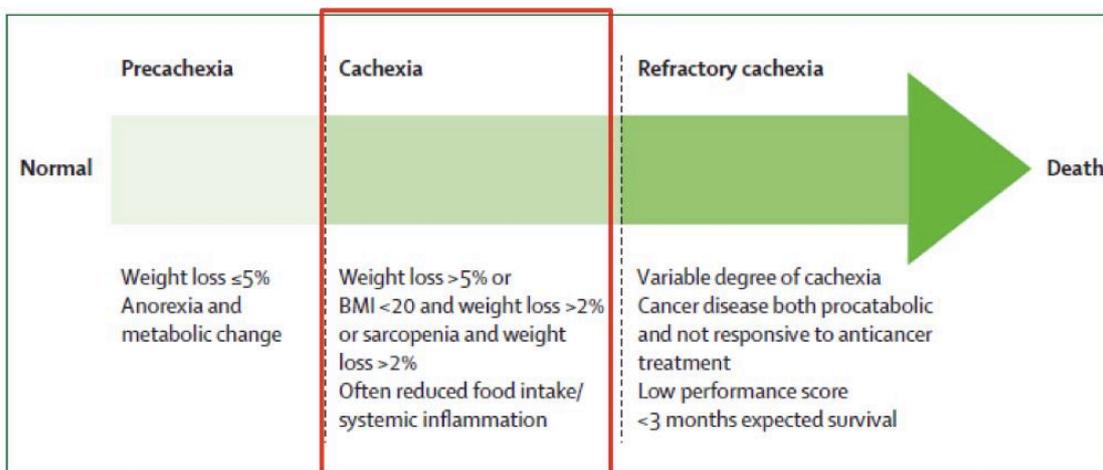


Figure 34: Les stades de la cachexie liée au cancer(55)

2) Traitement de la perte d'appétit

a. Traitements orexigènes

1. Les corticostéroïdes

Ce sont des hormones corticosurréaliennes et leurs dérivés naturels et synthétiques.

A l'intérieur de ce groupe, on distingue deux types de corticostéroïdes :

- Les minéralocorticoïdes
- Les glucocorticoïdes comme la Prednisone ayant des actions anti-inflammatoire et immunosuppressive bien connues. Leurs effets orexigènes ont été étudiés entre 1970 et

1989 mais ils ont été de courte durée (2 à 4 semaines) et se sont suivis d'effets secondaires. Ils augmentent le poids et sont en général bien tolérés en raison de leur faible dose utilisée. La Dexaméthasone est efficace à 2 à 4 mg par jour et la Prednisolone à 10 à 25 mg par jour. Ces molécules sont utilisées à petites doses, et petit prix, surtout dans la phase terminale.

2. Les progestatifs de synthèse

Les progestatifs naturels et synthétiques sont des médicaments utilisés dans divers pathologies menstruelles, les menaces d'avortement ou encore avec les œstrogènes dans les contraceptifs. L'acétate de mégestrol (Mégace) et l'acétate de médroxyprogestérone, sont utilisés comme médicaments orexigènes dans le cancer du sein. Ces deux molécules ont fait l'objet de huit études randomisées en double aveugle qui ont montré qu'elles stimulaient parfois l'appétit, la prise alimentaire entraînant une prise de poids chez de nombreux patients, et diminuant en plus les nausées et vomissements. Les résultats sont meilleurs avec l'acétate de mégestrol, en effet la prise de poids est plus importante, surtout au niveau du tissu adipeux. La dose minimale efficace est de 160 mg par jour donc c'est la dose utilisée. Les effets indésirables les plus fréquents sont des œdèmes ou encore des thromboses veineuses même si le risque est faible (5%), et moins fréquemment, des troubles digestifs, du pyrosis et du prurit. Cependant, ce médicament n'a pas montré d'association à une meilleure survie. Quant à l'acétate de médroxyprogestérone, un peu moins efficace, elle a néanmoins un effet orexigène et entraîne une prise de poids utilisée à des doses de 500 à 1000 mg par jour. En réalité, le mécanisme d'action est encore mal connu mais pourrait venir d'un effet anticytokines des progestatifs de synthèse, d'un effet sur la différenciation des adipocytes, d'une stimulation du neuropeptide Y et de la restauration du déficit en lipoprotéine lipase induit par le TNF. (56)

L'acétate de médroxyprogestérone a une autorisation de mise sur le marché dans les anorexies chez les patients atteints de cancer de l'endomètre et du sein, tandis que l'acétate de mégestrol a uniquement l'AMM pour les cancers du sein mais présente comme effet indésirable fréquent une prise de poids, d'où son utilisation clinique dans cette indication. (61)

3. Autres médicaments

Il existe d'autres médicaments ayant des effets orexigènes notamment l'ibuprofène, un AINS qui réduit la réponse inflammatoire associée à l'acétate de mégestrol. En effet, en association, il entrainerait une prise de poids et améliorerait la qualité de vie des patients ayant un cancer

gastro-intestinal, après quatre semaines de traitement. Chez les patients ayant un cancer du pancréas, l'AINS diminue la dépense énergétique entraînant ainsi une prise de poids. On suppose donc que l'ibuprofène diminue les processus de catabolisme aboutissant à une perte de poids. Ce même mécanisme a été observé avec l'acide eicosapentanoïque, un acide gras poly-insaturé présent en grande quantité dans la graisse des poissons d'eau froide ayant un effet inhibiteur de cyclooxygénase.

Il y a ensuite l'insuline qui peut être utilisée car c'est une hormone intervenant dans le métabolisme des sucres pour augmenter son utilisation par les tissus et ainsi diminuer la glycémie, et stimulant en même temps la synthèse protéique. Cela est intéressant pour le traitement de la cachexie cancéreuse puisque le cancer entraîne une augmentation du glucagon et une diminution de l'insuline. Une étude a montré que chez le rat, l'insuline inversait l'effet anorexigène du cancer, diminuant la perte de poids, réduisant la glycolyse intra tumorale et la néoglucogénèse dans le tissu, améliorant la quantité d'azote et diminuant ainsi la mortalité. De plus, l'insuline empêche les effets toxiques et métaboliques du TNF alpha sur les sucres et les protéines. Le risque de l'insuline est l'hypoglycémie ; c'est pourquoi en pratique, ce traitement orexigène n'est pas utilisé. Or, un traitement de l'insuline en association avec la somatostatine augmente l'insuline sans entraîner de surmortalité par hypoglycémie. Cela entraîne alors une prise de poids, une augmentation des protéines musculaires et des protéines hépatiques ainsi qu'une diminution de la croissance de la tumeur.

Enfin, la cyproheptadine (Periactine) est un antagoniste sérotoninergique ayant des effets anti histaminiques. Une étude randomisée, contrôlée contre placebo en double aveugle a montré son effet orexigène et son amélioration de la qualité de vie des patients en diminuant les nausées et vomissements. Cependant, la prise de poids était trop faible et les effets indésirables trop importants (sédation, vertige, bouche sèche) entraînant alors un arrêt du traitement. C'est pourquoi il n'est pas utilisé en pratique et nécessite plus d'études. (56)

b. Prise en charge nutritionnelle

1. *Alimentation orale enrichie*

En première intention, la recommandation est d'augmenter la densité calorique de l'alimentation en gardant le même volume d'aliments grâce à une alimentation enrichie par voie orale surtout en lipides, plus denses énergiquement que les glucides et les protéines. En revanche, il n'est pas utile d'ajouter des vitamines et antioxydants qui pourraient accroître la taille de la tumeur. (57)

2. Nutrition artificielle

Une nutrition artificielle est mise en place quand le patient est incapable de garder une alimentation orale couvrant 60% de ses besoins pendant 7 à 10 jours. Elle peut être utilisée de manière préventive ou curative de la dénutrition afin d'empêcher certaines complications dues aux carences nutritionnelles, mais aussi pour diminuer les complications dues aux traitements, ce qui améliore considérablement la qualité de vie du patient. (62)

- Suppléments nutritifs oraux

Les compléments nutritifs oraux permettent à l'individu d'augmenter ses apports caloriques, notamment protéiques. Ils peuvent se présenter sous forme de jus liquides, sous forme de crèmes un peu plus épaisses, de boissons lactées, de potages ou encore de plats mixés. Pris à distance des repas, les suppléments peuvent augmenter l'apport calorique sans remplacer les repas classiques. Ils peuvent être normo-caloriques, hypercaloriques, normo protéiques, hyper protéiques, avec ou sans lactose, avec ou sans fibres, avec ou sans sucres. Ce sont des produits disponibles en pharmacie d'officine et pris en charge à 100%. Si le patient présente des nausées et vomissements notamment après sa chimiothérapie, il est important de ne pas commencer les compléments nutritionnels à ce moment pour ne pas les associer à la sensation désagréable. Lorsque l'alimentation par voie orale devient insuffisante, il est possible d'utiliser la nutrition artificielle qui est de deux types : la nutrition entérale par le tube digestif ou la nutrition parentérale directement dans une veine. Ce type de nutrition peut apporter des macro et micro nutriments dont l'organisme a besoin mais aussi des vitamines, des minéraux et de l'eau afin d'éviter les carences et la déshydratation. Elle peut être transitoire ou définitive, totale ou partielle, sera mise en place en milieu hospitalier et peut aussi être ensuite poursuivie au domicile.(63)

- Nutrition entérale

C'est le type de nutrition à préférer chez le patient qui a un tube digestif fonctionnel car les nutriments arrivent directement dans l'estomac ou dans l'intestin avec une sonde. Ainsi, les nutriments sont digérés normalement et le tube digestif continue de travailler. De plus, cela entraîne moins de complications et se fait facilement à domicile. Il existe trois types de sondes : la sonde nasogastrique (qui relie le nez à l'estomac) ou naso-jéjunale (reliant le nez au jéjunum) pour des nutritons entérales de courte durée, la sonde de gastrostomie directement introduite dans l'estomac par une petite ouverture abdominale et pouvant être utilisée plus d'un mois, et la sonde de jéjunostomie introduite dans le jéjunum par un petit orifice abdominal souvent utilisée lors d'une opération de l'œsophage, de l'estomac, ou du pancréas. (63)

- Nutrition parentérale

C'est la voie de dernière intention quand le tube digestif (intestin grêle) est inutilisable à cause d'une insuffisance intestinale ou inaccessible à cause d'un obstacle haut ou encore d'une carcinose péritonéale diffuse avec syndrome occlusif. (62)

Les nutriments sont directement administrés par voie veineuse avec une perfusion. Le problème de ce type de nutrition est le risque de complications et d'infections beaucoup plus élevé. (63)

c. Règles hygiéno diététiques et conseils

On peut conseiller au patient de pratiquer une activité physique régulière et adaptée ce qui est toujours bénéfique. Il peut aussi être important de créer un environnement agréable et calme pour le repas, d'éviter de consommer des produits allégés notamment des produits laitiers contenant 0% de matière grasse ainsi que les aliments avec des taux de sucre et de graisse diminués qui sont moins caloriques. Le patient peut aussi consommer des aliments stimulant l'appétit comme des jus de fruits, des chewing-gums, des sorbets ou encore des bouillons. Il faut aussi varier son alimentation pour éviter de se lasser et manger lentement en mâchant doucement pour éviter d'avaler de l'air et d'être rassasié rapidement. Pour éviter de se rassasier trop vite, le patient doit aussi éviter de consommer trop d'aliments riches en fibres car ils amènent à la satiété plus rapidement. Il est aussi utile d'avoir toujours une ou plusieurs collations sur soi en cas de faim, de ne pas trop boire avant et pendant le repas, mais en revanche, de boire beaucoup en dehors des repas. (64)

3) Rôle des cannabinoïdes dans la stimulation de l'appétit

L'appétit est surtout contrôlé au niveau de l'hypothalamus, organe symétrique du système nerveux central.

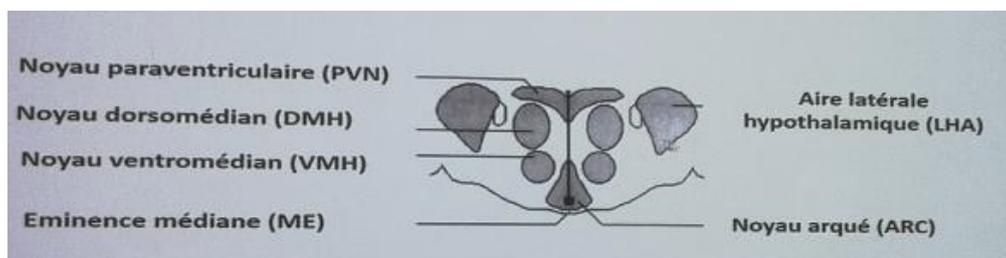


Figure 35: Les différents noyaux de l'hypothalamus(65)

Le noyau arqué est la structure la plus importante dans la régulation de la prise alimentaire. En effet, il s'agit du centre de contrôle, qui interagit avec les autres noyaux. Le noyau arqué joue un rôle fondamental dans la signalisation des messages périphériques aux autres structures. Il est situé entre le 3^{ème} ventricule et l'éminence médiane. Il va notamment être fondamental dans la transmission des messages périphériques comme la leptine, la ghréline ou encore l'insuline, qui ne passent pas la barrière hémato encéphalique. La leptine est libérée par le tissu adipeux et agit directement sur le noyau arqué tandis que la ghréline et l'insuline sont libérées par le tube digestif.

Le noyau arqué exprime aussi des neurones importants :

- Les neurones à neuropeptide Y (NPY) et l'agouti-gene related peptide (AGRP), puissants stimulants de la prise alimentaire
- Les neurones à pro-opiomélanocortine (POMC) et la « cocain amphetamin related transcript » (CART) qui sont des agents anorexigènes

Le noyau paraventriculaire est un centre intégrateur recevant des projections des neurones NPY/AGRP et POMC/CART et riche en terminaisons contenant des neurotransmetteurs impliqués dans la modification de l'appétit. Le noyau ventromédian a longtemps été considéré comme le centre de la satiété car il est très riche en récepteurs de la leptine. Le noyau dorsomédian contient des récepteurs de l'insuline et de la leptine et joue un rôle dans l'initiation de la prise alimentaire. L'hypothalamus latéral est considéré comme le centre de la faim car sa stimulation provoque la faim.(65)

D'autres régions extra-hypothalamiques interviennent dans la régulation de la prise alimentaire notamment :

- Le noyau du tractus solitaire qui module les signaux hypothalamiques. Il reçoit des informations du nerf vague et provoque la satiété.
- Le noyau parabrachial
- Le thalamus qui procure le plaisir que l'on a en mangeant

La ghréline est la principale hormone stimulant l'appétit sécrétée centralement et périphériquement au niveau de l'estomac. Elle agit par agonisme au niveau du récepteur de l'hormone de croissance. Elle stimule les centres orexigènes de l'hypothalamus, plus précisément les neurones sécréteurs de neuropeptide Y et de l'« Agouti related protein » (AgRP) au niveau du noyau arqué. Cela entraîne une augmentation de l'appétit et donc de la prise alimentaire. (8)

De plus, au niveau central, l'« Agouti related protein » a un effet antagoniste sur les récepteurs des mélanocortines, surtout MC4-R, ce qui augmente la prise alimentaire. En effet, les récepteurs à la mélanocortine entraînent une prise alimentaire lorsqu'ils sont inhibés. Au niveau périphérique, cette protéine augmente les taux de calcium intracellulaires impliqués dans le stockage des triglycérides et constituant un facteur de risque d'obésité. (66)

Le neuropeptide Y (NPY) est un polypeptide de 36 acides aminés, provenant principalement du système nerveux sympatho-adrénomédullaire. Il a un effet vasoconstricteur et mitogène sur les vaisseaux sanguins et semble être impliqué dans la régulation de la pression artérielle et l'angiogenèse. Le NPY est un agent orexigène puissant et il joue un rôle important dans la régulation du comportement alimentaire. L'activité orexigène de la voie du neuropeptide Y est supprimée par la leptine, protéine produite par les adipocytes qui inhibe les centres orexigènes et active les voies anorexigènes ce qui entraîne une diminution de l'appétit et de la prise alimentaire. C'est ce qui se passe lors d'un repas, quand des acides gras sont libérés dans le sang et qu'il y en a une quantité suffisante dans les adipocytes, alors le cerveau stoppe la prise alimentaire. (67)

Médiateurs	Lieux de production	Actions sur la prise alimentaire
POMC	Système nerveux central	• Inhibition
NPY		• Augmentation
Ghréline	Estomac, intestin grêle	Augmentation, en diminuant le NPY et la sécrétion de POMC
CCK	Intestin grêle	• Inhibition, via le nerf vague
PYY		• Inhibition, en diminuant le NPY
GLP-I		• Inhibition
Leptine	Tissus adipeux	Inhibition, jouerait également un rôle dans la plasticité neuronale
Insuline	Cellules β du pancréas	Inhibition

Figure 36: Les principaux acteurs de la régulation de la prise alimentaire, leurs lieux de production et leurs actions(68)

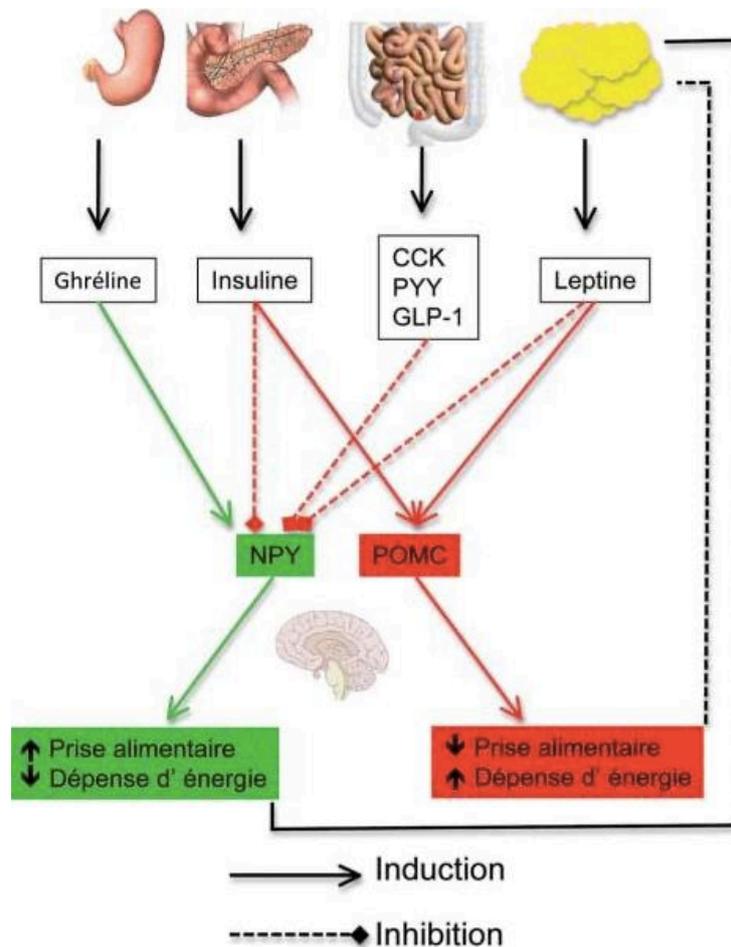


Figure 37: Résumé de la régulation de la prise alimentaire grâce à ses différents médiateurs(68)

Concernant les récepteurs cannabinoïdes, il a été prouvé que la stimulation des récepteurs hypothalamiques CB1 augmente les niveaux de neuropeptide Y. Cependant, les récepteurs CB1 ne sont pas localisés au même endroit que le NPY au niveau des neurones de l'hypothalamus, ce qui montre qu'il y a besoin de mécanismes multisynaptiques pour que les récepteurs CB1 stimulent la libération de NPY. L'activation des récepteurs CB1 augmente donc l'appétit et la prise alimentaire par stimulation de la voie du neuropeptide Y au niveau du noyau arqué. Tout cela contrôle la libération de mélanocortines, peptides dérivés de la mélanocortine inhibant la prise alimentaire en agissant directement sur les récepteurs MC3-R et augmentant la production de CART, le régulateur de la transcription de la cocaïne et de des amphétamines qui diminue l'appétit grâce à des neurones au niveau du système nerveux central. Ici, ces centres sont inhibés grâce aux actions du NPY et de l'AgPR. Lors d'une expérience, des rats à jeun ont eu une injection de SR141716A, un antagoniste des récepteurs cannabinoïdes ce qui a entraîné une diminution de la prise alimentaire et donc une diminution de l'appétit 20 minutes après, et une augmentation plus faible que la normale des taux de ghreline d'où certainement un appétit moins important. Chez des rats nourris, l'injection d'un antagoniste des récepteurs cannabinoïdes a diminué les taux de ghreline dans le sang de 35% en comparaison aux animaux

ayant reçu un placebo d'où une diminution encore plus importante de l'appétit. De plus, dans une étude de Kola et al de 2005, des chercheurs ont découvert que la ghréline et les agonistes des récepteurs CB1 comme les endocannabinoïdes tels que le 2-AG et les phytocannabinoïdes comme le delta9 THC, que ce soit au niveau périphérique ou central, augmentent la phosphorylation et l'activité de l'AMP kinase de 50 à 70% dans l'hypothalamus. L'AMP kinase a été étudiée ; une étude de Hardie de 2004 et une autre de Xue et Kahn de 2006 montrent qu'il s'agit d'un intégrateur de signaux hormonaux régulateurs de l'alimentation et de l'énergie. Ainsi, l'augmentation de la phosphorylation de l'AMP kinase diminue la synthèse des acides gras et donc diminue la lipogenèse et augmente l'oxydation des acides gras donc augmente la lipolyse. Elle augmente aussi l'absorption et l'oxydation du glucose et la biogenèse mitochondriale.

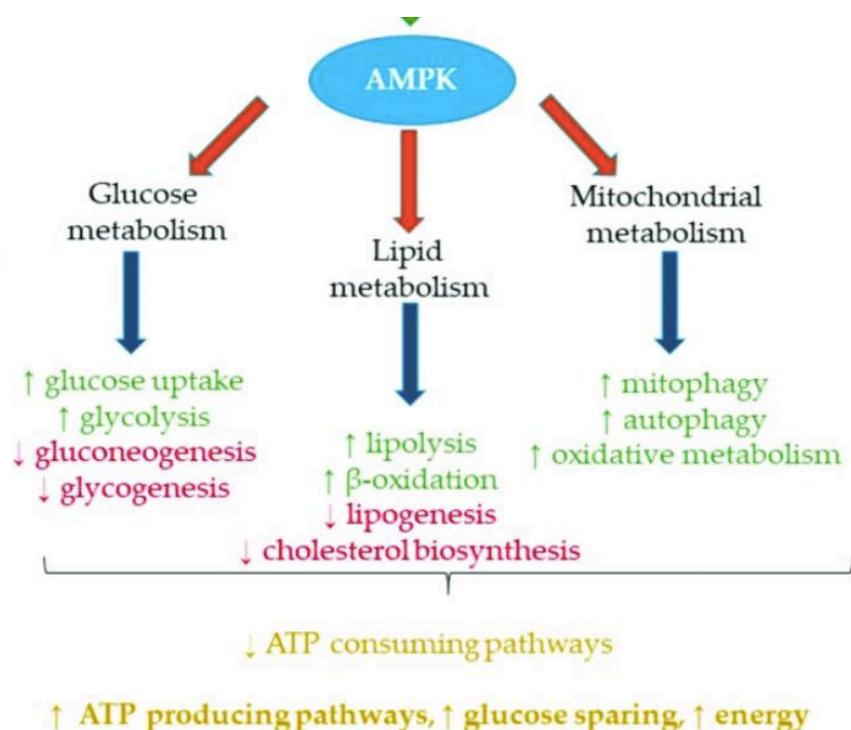


Figure 38: Rôle de l'AMP kinase sur le métabolisme(69)

La ghréline, hormone orexigène et les cannabinoïdes comme le delta 9 THC, suppriment l'activité de l'AMP kinase dans le tissu adipeux et dans le foie ce qui diminue l'absorption et l'oxydation du glucose au niveau du foie mais qui en revanche va augmenter la néoglucogénèse. En revanche, selon Kola et al en 2005, l'activité de l'AMP kinase est en revanche augmentée au niveau de l'hypothalamus. L'opposition entre activation centrale et inhibition périphérique de l'AMP kinase est aussi présente pour la leptine qui à l'inverse, inhibe l'AMP kinase au niveau de l'hypothalamus mais augmente son activité au niveau périphérique selon Hardie en 2004. L'AMPK hypothalamique module les fonctions de différentes populations neuronales

(telles que les neurones POMC et NPY/AgRP), contrôlant ainsi l'appétit et la consommation d'énergie pour maintenir l'homéostasie énergétique.(70)

Le SR141716A, antagoniste des récepteurs CB1, pourrait donc inhiber l'action de la ghréline grâce à une hétérodimérisation entre les récepteurs CB1 et les récepteurs de la ghréline et de la leptine au niveau de l'hypothalamus, mais pas dans les tissus périphériques. Il peut aussi y avoir un hétérodimère entre les récepteurs CB1 et les récepteurs d'un peptide orexigène, l'orexine-1 selon Ellis et al en 2006. Tout cela concourt à confirmer l'action stimulante de l'appétit des agonistes des récepteurs cannabinoïdes.(70)

Les endocannabinoïdes ont donc un effet sur l'alimentation, Kunos et Al ont même été les premiers à amener l'idée que les récepteurs CB1 pourraient stimuler au niveau de l'hypothalamus, l'enzyme lipogène ou SAF. Des souris ont été traitées avec un cannabinoïde, le HU-10 ou 7-hydroxy-delta-6-tetrahydrocannabinol-diméthylheptyl ce qui a engendré une augmentation de l'expression de SREBP-1c et de FAS dans le cerveau selon Osei-Hyiaman et al de 2005. En effet, le gène SREBP-1 est un facteur de transcription surtout exprimé dans le foie et impliqué dans le métabolisme du cholestérol et des acides gras et des triglycérides. Sa transcription est activée par l'insuline et inhibée par le glucagon, c'est-à-dire que son expression augmente fortement chez une personne ayant un régime riche en glucides alors qu'elle est faible chez une personne à jeun. SREBP 1c est donc le médiateur des effets de l'insuline sur l'augmentation de la transcription des gènes de la glycolyse et de la synthèse des acides gras et sur la diminution de l'expression d'un gène important de la NGG. L'expression de SREBP-1c est augmentée chez un animal nourri avec un régime hyperglucidique. (71)

A l'inverse, le SR141716A, antagoniste CB1, a réduit l'appétit et la prise alimentaire ainsi que l'expression du SREBP1C et du SAF quand il y a eu un cycle de jeune de 24H suivi d'un jeune continu de 3h puis d'une réalimentation avec un régime riche en glucides. Cet effet n'est en revanche pas observé chez les souris mangeant librement selon Osei-Hyiaman et al en 2005. Une autre étude de Kola et al de 2005 a montré une interaction entre les cannabinoïdes et l'AMPK dans l'hypothalamus, stimulant l'oxydation des acides gras en fonction de l'état hormonal et nutritionnel de l'organisme. Ils ont montré que les cannabinoïdes agissent sur l'AMPK de manière dichotomique. En effet, ils ont un effet orexigénique au niveau de l'hypothalamus du rat alors qu'ils ont un effet lipogénique au niveau des tissus périphériques. En effet, c'est l'augmentation de l'activation de l'AMPK et donc de sa phosphorylation qui va entraîner la phosphorylation de ACC1 et ACC2. L'inactivation de ces deux isoformes ACC entraîne l'inhibition de la synthèse des acides gras et une stimulation de l'oxydation des acides gras dans l'hypothalamus. Les cannabinoïdes stimuleraient donc l'appétit en entraînant la

stimulation centrale de l'AMPK et en augmentant les actions réparatrices de l'AMPK quand l'hypothalamus est en manque de nutriments.

Cet effet orexigène dû à l'activation de la voie CB1 associée à l'activation de l'AMPk a été confirmé par une étude de 2017.(72)

L'injection de ghréline a augmenté l'apport alimentaire, le gain de poids corporel, l'expression hypothalamique de p-AMPK, l'expression de l'ARNm du neuropeptide Y (NPY) et du peptide lié à l'agouti (AgRP) chez les animaux témoins. Quant à l'administration centrale d'un antagoniste du CB1R, elle a induit une hypophagie chez 6 animaux, suggérant que le système endocannabinoïde contribue à la conservation de l'apport alimentaire. En conclusion, les effets orexigènes de la ghréline nécessitent une signalisation CB1R en aval de l'activation de l'AMPK.

Les endocannabinoïdes sont exprimés dans l'hypothalamus, région impliquée dans l'appétit et où la réponse au stress, sont plus exprimés chez des rats à jeun depuis plusieurs heures par rapport aux animaux qui mangent à leur faim. La consommation alimentaire est même inhibée par l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs CB1. Une étude a montré que des cannabinoïdes directement injectés au niveau de l'hypothalamus ou de la coquille du noyau accumbens, comportant les circuits du désir et du goût des aliments, augmentent l'appétit et la quantité d'aliments ingérée chez les animaux rassasiés. L'injection d'un inhibiteur de l'hydrolyse enzymatique des endocannabinoïdes, la N-arachidonoyl-sérotonine dans le noyau accumbens, augmentant alors la quantité d'endocannabinoïdes à ce niveau augmente aussi la prise alimentaire, et cet effet est inversé par les antagonistes des récepteurs CB1.

Une étude a montré que l'anandamide, un endocannabinoïde inhibe la libération de CART (cocaine and amphetamine related peptide), un médiateur anorexigénique libéré dans des régions de l'hypothalamus et qui agit sur les récepteurs CB1. Il a été montré que le blocage des récepteurs cannabinoïdes inhibe la prise alimentaire chez les souris déficientes en NPY autant que chez les souris sauvages. Donc la stimulation de la signalisation de la voie du NPY n'est pas essentielle pour l'effet du CB1 sur la prise alimentaire.

Les endocannabinoïdes libérés par les neurones post-synaptiques parvocellulaires activent de manière rétrograde les récepteurs CB1 présynaptiques, diminuant les taux de neurotransmetteurs inhibiteurs comme l'acide gamma aminobutyrique GABA et le glutamate et diminuant l'activité des neurones anorexigènes.(70)

Concernant les cannabinoïdes exogènes comme le delta 9 THC, ils stimulent les récepteurs CB1 ce qui entraîne une inhibition des taux de glutamine dans les neurones de la

préopiomélanocortine POMC, ce qui diminue la libération de mélanocortine et entraîne des effets orexigènes.

Une étude a eu pour objectif d'évaluer les propriétés de stimulation de l'appétit du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) chez les patients souffrant d'anorexie due à un cancer avancé.

Dix-neuf patients ont été inclus. Tous avaient une anorexie associée au cancer et une espérance de vie supérieure à quatre semaines. Les patients ont commencé à prendre 2,5 mg de THC par voie orale une heure après les repas pendant quatre semaines. Les évaluations des effets secondaires, de l'efficacité, de l'acceptabilité et de la satisfaction ont été menées à deux et quatre semaines. Au total, sur les 19 patients au départ, 18 patients étaient évaluable. Dix patients ont terminé l'ensemble de l'étude de 28 jours. Quatre patients ont présenté une toxicité importante et trois se sont retirés à leur demande. Treize patients ont signalé une amélioration de l'appétit.(73)

En conclusion, le THC est un stimulant de l'appétit efficace chez les patients atteints d'un cancer avancé. Il est bien toléré à faible dose. D'autres études sont nécessaires pour déterminer la dose la plus appropriée et la population spécifique la plus susceptible de répondre au traitement.

Plus tard, en 2018, une étude a été effectuée pour évaluer l'effet du Nabilone sur l'appétit, le statut nutritionnel, la qualité de vie des patients ayant un cancer du poumon.

En effet, plus de la moitié des patients diagnostiqués avec un cancer du poumon avancé souffrent d'anorexie. En plus de son incidence élevée, l'anorexie induite par le cancer favorise le développement du syndrome d'anorexie-cachexie, qui est lié à de mauvais résultats cliniques. Récemment, des médicaments dérivés des cannabinoïdes, tels que le Nabilone, ont été reconnus pour leurs propriétés d'amélioration de l'appétit ; cependant, des essais cliniques pour soutenir leur utilisation chez les patients cancéreux sont nécessaires. Le Nabilone est un médicament cannabinoïde, c'est un analogue du Dronabinol (ou tétrahydrocannabinol synthétique, le composant psychoactif du cannabis). Il est commercialisé sous le nom de Césamet au Royaume-Uni, au Canada et en Espagne où il est prescrit pour le soulagement de douleurs chroniques ou comme hypnotique. Il est utilisé pour traiter les nausées graves et les vomissements chez les personnes qui subissent une chimiothérapie contre le cancer ainsi que pour stimuler l'appétit. Il s'agit d'un essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo pour évaluer l'effet de Nabilone par rapport à un placebo sur l'appétit, l'état nutritionnel et la qualité de vie des patients diagnostiqués avec un cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) avancé. Un total de 65 patients de la clinique externe de l'Institut national du cancer (INCa) ont été évalués pour l'éligibilité et 47 ont été randomisés pour recevoir Nabilone (0,5 mg/2 semaines

suivi de 1,0 mg/6 semaines) ou un placebo. Après 8 semaines de traitement, les patients ayant reçu Nabilone ont augmenté leur apport calorique (342-kcal) et ont eu un apport en glucides significativement plus élevé (64 g) par rapport aux patients recevant le placebo. La qualité de vie a également été améliorée, au niveau du fonctionnement émotionnel, du fonctionnement social, de la douleur, et de l'insomnie. Aucun changement significatif de ces facteurs n'a été observé dans le groupe témoin. Nabilone est donc une option thérapeutique adéquate et sûre pour aider au traitement des patients diagnostiqués avec une anorexie. Des essais plus importants sont nécessaires afin de tirer des conclusions solides en ce qui concerne son efficacité chez les patients atteints de cancer du poumon. (74)

Une autre étude du 27 janvier 2020 a été faite en Floride concernant l'usage du THC et du CBD à usage médical sur un échantillon de patients dans une clinique de médecine palliative et pour une durée de 3 mois. Au total, 24 % des répondants ont déclaré avoir consommé du THC, dont la moitié en consommaient quotidiennement. Les patients ont signalé des améliorations de la douleur, de l'appétit et des nausées. Au total, 71% ont commencé à utiliser du THC après le diagnostic de leur maladie chronique, et la forme d'utilisation la plus courante était le vapotage. De plus, 24 % des patients ont déclaré avoir consommé du CBD. Les patients ont signalé des améliorations de la douleur, et la forme d'utilisation la plus courante était l'application topique. Aucun des patients n'avait utilisé de CBD avant le début de sa maladie chronique. Les symptômes principalement améliorés par le CBD étaient la douleur chez 50 % des patients, l'appétit chez 29 % des patients et l'insomnie chez 29 % des patients. Au total, 21% des utilisateurs de THC et 21% des utilisateurs de CBD pensaient que leur substance aidait à guérir leur maladie. Les effets secondaires signalés par les individus dans les deux groupes étaient minimes. (75)

Il y a donc environ un quart des patients en soins palliatifs ambulatoires qui utilisent du THC ou du CBD, souvent quotidiennement, ce qui nous montre l'intérêt des cannabinoïdes dans de nombreuses indications.

IV. Les cannabinoïdes et le traitement de la douleur du cancer

1) La douleur

a. Définition

La douleur est une sensation pénible perçue par des récepteurs périphériques non spécifiques et transmise à la moelle par de petites fibres nerveuses avec ou sans myéline. La douleur est un phénomène très complexe avec de multiples composantes : sensorielle, nociceptive, affective, cognitive et comportementale. Au niveau du trajet, les voies de la douleur passent par les cornes postérieures de la moelle épinière et suivent les voies spinoréticulo-thalamiques autrement appelées voies extra-lemnisciales et se terminent dans les noyaux ventraux du thalamus. Cela remonte ensuite jusqu'aux centres supérieurs de la douleur que la personne va alors pouvoir ressentir et localiser avec plus ou moins de précision. La douleur entraîne alors des réponses réflexes motrices médullaires ou réactions de défense ou encore des réponses neurovégétatives plus ou moins violentes pouvant être dans les cas les plus graves un arrêt cardiaque ou une mise en danger par incapacité transitoire de réaliser une tâche. La sensation de douleur est notamment due à la production de substance P et de bradykinine, très algogènes dans les cornes postérieures. Il peut aussi y avoir des douleurs projetées résultant de la convergence sur les mêmes neurones d'informations issues de structures viscérales profondes et d'afférences d'origine cutanée. (76)

b. Types de douleur

La neuropathie induite par la chimiothérapie (CIPN) est un effet indésirable grave pouvant survenir et pouvant entraîner la dose utilisée d'agents de chimiothérapie voire leur arrêt.

Les symptômes du CIPN sont surtout une discrimination sensorielle anormale du toucher, des sensations de vibrations, des variations de températures ressenties ainsi que de la douleur.

Au niveau de la fréquence, une méta-analyse a mis en avant une prévalence de 68,1% de CIPN durant le premier mois de chimiothérapie, puis 60% au bout de 3 mois et plus que 30% au bout de 6 mois. C'est un effet indésirable principalement rencontré chez les patients traités avec des agents à base de taxane (paclitaxel ou docétaxel) mais qui est réversible en général même s'il peut persister pendant plusieurs années chez 30% des patients. A l'inverse, la neuropathie entraînée par le cisplatine, elle aussi fréquemment rencontrée, est souvent irréversible. Le CIPN est un effet indésirable très difficile à traiter avec très peu d'options thérapeutiques. En effet,

les antiépileptiques et antidépresseurs utilisées pour les douleurs neuropathiques se sont montrés inefficaces chez les patients cancéreux. (38)

Il existe différents types et différentes origines de la douleur(76) :

- Origine somatique : il y a une stimulation nociceptive trop importante avec activation de la douleur au niveau des récepteurs périphériques et transmission aux structures cérébrales
- Origine neurogène ou neuropathique avec désafférentation c'est-à-dire interruption des sensations au niveau d'un organe ou d'un tissu à cause de l'absence d'influx nerveux à ce niveau. Cela entraîne alors un déséquilibre du message douloureux et non une stimulation douloureuse directe. Les symptômes de ce type de douleur sont multiples et variés.
- Origine psychogène

La douleur est un phénomène très difficile à contrôler car elle présente une variabilité interindividuelle très importante.

Il existe cependant des échelles verbales allant de « aucune douleur » à « douleur très sévère » pour évaluer la douleur, directement par le patient.

c. Les causes

1. Douleurs dues à la tumeur

La tumeur en elle-même est un ensemble de cellules sans nerf et ne présente donc aucune sensibilité. Cependant, elle peut envahir ou comprimer une ou des partie(s) sensible(s) du corps. C'est pourquoi les douleurs liées aux tumeurs dépendent surtout de leur localisation. L'apparition d'une douleur n'est pas forcément un signe de gravité mais en revanche, elle va fortement impacter la qualité de vie des patients.

Les douleurs liées à la tumeur sont de trois types(77) :

- Elles peuvent être mécaniques quand la tumeur entraîne un dysfonctionnement d'un organe ou d'une partie du corps. Par exemple, une tumeur au niveau des os va entraîner des mouvements de plus en plus douloureux ou une tumeur au niveau de l'appareil digestif entraîne des problèmes de digestion et d'alimentation.

- Les douleurs peuvent aussi être inflammatoires quand la tumeur envahit un organe ou un os et que le corps la considère comme un corps étranger, provoquant alors une inflammation pour se défendre. Les douleurs inflammatoires augmentent la nuit quand le corps est au repos. Les douleurs inflammatoires au niveau osseux sont par exemple majorées lors des mouvements mais aussi la nuit au repos. Il peut aussi y avoir des douleurs mixtes mécaniques et inflammatoires.
- Les douleurs neuropathiques apparaissent quand la tumeur ou des métastases colonisent ou compriment une partie du système nerveux que ce soit un nerf, la moelle épinière ou le cerveau. Les manifestations de ces douleurs sont variées : sensations de fourmillements, de décharge électrique, de perte ou d'augmentation de sensibilité.

2. Douleurs liées aux traitements

La chimiothérapie anticancéreuse détruit les cellules cancéreuses se divisant rapidement. Cependant, même si elle est assez spécifique, elle peut aussi toucher des cellules saines du corps, comme celles des muqueuses ou des nerfs, se renouvelant rapidement aussi. C'est pourquoi ces nerfs touchés par la chimiothérapie peuvent provoquer des douleurs comme des fourmillements ou des engourdissements, qui peuvent ensuite devenir chroniques. De même, si la muqueuse buccale ou le tube digestif est touché(e), le traitement peut provoquer des aphtes, stomatites et diarrhées, tout cela étant source de douleurs aiguës. L'arrêt de la chimiothérapie entraîne une réversibilité de ces lésions.

La chirurgie peut aussi provoquer des douleurs. En effet, l'incision de la peau peut sectionner des ramifications nerveuses et entraîner des douleurs neuropathiques chroniques. Parfois même, il faut retirer un nerf ou une tumeur et cela peut causer des douleurs neuropathiques chroniques ou une atteinte motrice.

La radiothérapie est utilisée pour traiter la tumeur mais aussi la douleur cancéreuse. Cependant, il peut y avoir une aggravation transitoire de la douleur après traitement, à cause de l'œdème provoqué par l'inflammation.(78)

3. Douleurs liées aux soins et aux examens médicaux

Un cancer implique souvent de nombreux actes médicaux notamment des poses de cathéter veineux, une mise en place de sonde vésicale, des ponctions ou encore des ablations de drains. Tous ces gestes invasifs peuvent provoquer des douleurs aiguës chez les patients, en plus de la souffrance psychique qu'entraînent le cancer et tous les soins et traitements. Un cancer peut entraîner une grande détresse voire une dépression avec beaucoup d'anxiété, d'angoisse et de

fatigue abaissant le seuil de tolérance de la douleur et rendant le moindre effleurement cutané douloureux.

d. Évaluation de la douleur

Il y a tout d'abord des échelles d'auto-évaluation faites par le patient.

L'échelle visuelle analogique EVA va de 0 à 10 ou de 0 à 100 (0 étant l'absence de douleur et 10 ou 100 la douleur maximale). Il faut mettre en place une prise en charge si le score est supérieur ou égal à 4 sur 10 si l'échelle est en centimètres ou supérieur à 40 sur 100 si l'échelle est en millimètres.

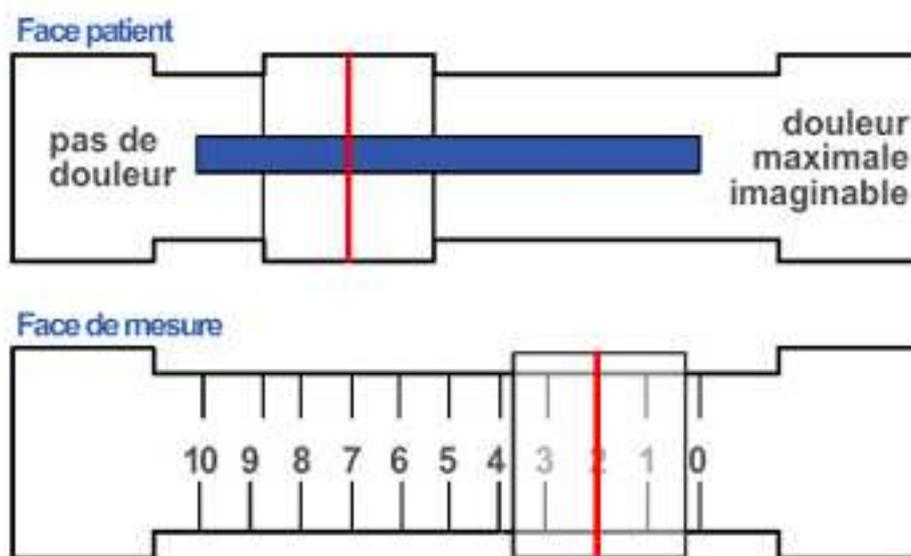


Figure 39: Échelle visuelle analogique(79)

Il y a ensuite l'échelle numérique (EN) allant de 0 à 10 ou 0 à 100 comme l'EVA. Le score nécessitant une prise en charge est le même que l'EVA.

Il y a aussi l'échelle verbale simple. Le score de 0 correspond à une absence de douleur, le 1 est une douleur faible, le 2 une douleur modérée, le 3 une douleur intense et enfin le score de 4 est une douleur insupportable. Il faut une prise en charge de la douleur pour tout score supérieur ou égal à 2. (80)

Modalité à cocher	Score	Pas de douleur	Douleur faible	Douleur modérée	Douleur intense	Douleur insupportable
Echelle Verbale Simple	0 - 4	0	1	2	3	4
EN ou EVA (en mm)	0 - 100	0	1 - 39	40 - 59	60 - 79	80 - 100
ENS ou EVA (en cm)	0 - 10	0	1 - 3	4 - 5	6 - 7	8 - 10
Autres échelles acceptées		Pas de douleur	Faible	Modérée	Forte	Insupportable

Figure 40: Les différentes échelles d'évaluation de la douleur selon la HAS(80)

Il existe ensuite des échelles d'autoévaluation spécifiques pour l'enfant ainsi que des échelles d'hétéroévaluation quand la communication verbale n'est pas possible chez le nouveau-né par exemple, les personnes handicapées.

Pour la personne âgée, des échelles d'hétéroévaluation existent :

- Doloplus est une échelle comportant dix items côtés chacun de 0 à 3 ce qui amène à un score global compris entre 0 et 30. Un patient nécessite une prise en charge de la douleur si le score est supérieur ou égal à 5 sur 30.
- Algoplus est une échelle de 0 à 5 et le patient nécessite une prise en charge de la douleur si le score est supérieur ou égal à 2.
- ECPA (Échelle Comportementale de la douleur chez la Personne Âgée). Un patient nécessite une prise en charge de la douleur si le score est supérieur ou égal à 6.
- Patient non communicant en réanimation : échelle comportementale de douleur (Behavioral Pain Scale).

Enfin, le questionnaire DN4 est une échelle pour dépister la douleur neuropathique comportant 4 questions et 10 items. La douleur neuropathique est diagnostiquée si le score est supérieur ou égal à 4 sur 10.(80)

2) Les traitements classiques

a. Les antalgiques de palier 1

Les antalgiques de palier 1 sont les médicaments de première intention dans la prise en charge des douleurs légères. Ils ont des effets indésirables mais restent néanmoins les plus sûrs et efficaces pour des douleurs légères.

On y trouve notamment le paracétamol qui est l'antalgique le plus consommé, le plus délivré en officine, disponible sans ordonnance et utilisable chez la femme enceinte et les enfants. Il est uniquement contre indiqué en cas de maladie du foie comme une cirrhose. Il doit être utilisé avec prudence, aux posologies recommandées de 1 gramme toutes les 6 heures chez l'adulte, dans la population générale car il présente un risque de toxicité pour le foie.

Il y a aussi l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens AINS efficaces dans les douleurs légères. Cependant, ces médicaments présentent des effets indésirables qui peuvent être graves notamment des risques d'ulcère, d'hémorragie du tube digestif, de réaction allergique ou encore d'insuffisance rénale. Ils sont contre indiqués chez la femme enceinte à partir du 6^{ème} mois de grossesse. C'est pourquoi ils doivent être utilisés avec prudence car on a tendance à voir une utilisation abusive des médicaments de cette classe thérapeutique comme l'ibuprofène.

Il existe aussi de nombreuses associations d'antalgiques de niveau I avec du paracétamol, de l'ibuprofène ou de l'aspirine en combinaison avec de la caféine ou de la vitamine C utilisables dans le traitement des douleurs légères voire modérées.

Enfin, le Néfopam (Acupan) est un antalgique de niveau 1 par voie injectable (IM ou IV) utilisé dans les douleurs aiguës. (81)

b. Les antalgiques de palier 2

Les antalgiques de niveau 2 comprennent la codéine, la dihydrocodéine et le tramadol pour les douleurs modérées ou non soulagées par les antalgiques de niveau 1.

La codéine et la dihydrocodéine sont des substances dérivées de l'opium transformées en morphine par le métabolisme du foie. L'effet de la dihydrocodéine perdure 12 heures contre seulement 5 heures pour la codéine. Ces substances présentent plus d'effets indésirables que les antalgiques de niveau 1. En effet, ils peuvent entraîner une constipation nécessitant un laxatif, une somnolence et même une dépendance physique s'il est utilisé à long terme. La codéine est aussi parfois utilisée à des fins récréatives, c'est pourquoi depuis juillet 2017, elle est

uniquement disponible sur ordonnance. Il faut aussi être prudent car la codéine est souvent associée au paracétamol et un surdosage en paracétamol peut s'avérer très toxique pour le foie. Le tramadol n'est pas un dérivé morphinique mais est une substance agissant sur les récepteurs du cerveau sensibles à la morphine et sur les récepteurs d'autres messagers chimiques du cerveau comme la sérotonine et la noradrénaline. Les effets indésirables du tramadol sont des nausées, une somnolence, des vertiges ou encore de la constipation. Il est important de prévenir le patient de ne pas associer à d'autres médicaments entraînant de la somnolence et donner des conseils hygiéno-diététiques pour éviter la constipation.

D'autres effets indésirables sont beaucoup plus rares comme des convulsions à doses élevées, des troubles psychiques (confusion, hallucinations, délires), des hypoglycémies. C'est pourquoi le tramadol est contre-indiqué chez les patients épileptiques, à éviter chez les personnes âgées et personnes ayant des problèmes psychiques, et à utiliser avec précaution chez les personnes diabétiques à cause du risque d'hypoglycémie. Le tramadol ne doit pas être arrêté brutalement puisqu'il y a un risque de syndrome de sevrage ; il faut donc diminuer progressivement les doses. Il y a de plus en plus de dépendance au tramadol ; c'est pourquoi l'ANSM a restreint la durée de prescription à 12 semaines maximum. Par la suite, une nouvelle ordonnance est nécessaire.(82)

c. Les antalgiques de palier 3

Pour les douleurs intenses ou résistantes à tous les autres traitements, il reste les antalgiques de niveau 3, c'est-à-dire la morphine et les substances apparentées comme la buprénorphine, le fentanyl, l'hydromorphone, la nalbuphine, l'oxycodone et la péthidine.

La morphine est un alcaloïde dérivé du pavot (*Papaver somniferum*) dont le latex séché donne l'opium. L'effet antalgique de l'opium et de la morphine est connu depuis très longtemps et a été au cœur d'un commerce récréatif avant d'être utilisés dans la prise en charge de la douleur pendant les guerres du XIX^{ème} siècle. La morphine est maintenant un antalgique de plus en plus utilisé, quand les antalgiques de palier 2 n'ont pas été suffisants. On dit que dans des douleurs « non cancéreuses », le traitement morphinique doit être le plus court possible et relever d'un contrat moral entre le patient et le médecin alors que dans les douleurs cancéreuses, les prescriptions peuvent être de plus longue durée. La morphine existe sous forme orale (solutions buvables, comprimés, gélules) mais aussi par voie injectable, en perfusion avec une pompe en continu ou contrôlé par le patient. La morphine est initiée à une dose de 10 mg toutes les 4 heures et peut ensuite être augmentée par le médecin progressivement jusqu'à la disparition de la douleur. Tout comme la codéine, l'arrêt doit être progressif afin d'éviter un syndrome de sevrage. L'un des effets indésirables les plus fréquents est la constipation

nécessitant systématiquement le recours à un laxatif et à des règles hygiéno-diététiques associées. La morphine peut aussi entraîner somnolence, vomissements, et une dépression respiratoire en cas de surdosage d'où l'existence d'un antidote par voie injectable afin de contrer cela.(83)

Il y a ensuite d'autres molécules(83) proches de la morphine agissant par des mécanismes quasiment similaires :

- Le fentanyl 100 fois plus puissant que la morphine, est administré par le biais de patchs, dispositifs transdermiques diffusant pendant 72 heures donc à changer tous les 3 jours en général. Cela existe aussi sous forme de spray, à administrer à travers la muqueuse de la bouche ou du nez. Ce sont des médicaments très dangereux, dont le risque d'intoxication est plus important, par ingestion ou mésusage. A l'officine, il est important de rappeler les règles hygiéno diététiques concernant les patchs de fentanyl. En effet, il faut toujours alterner les sites d'application du patch pour éviter les irritations locales. Il faut coller le patch sur une peau glabre (couper les poils aux ciseaux et non au rasoir pour éviter les micro-lésions), propre, sèche, non irritée et qui n'a pas récemment reçu d'autre patch. Pour cela, il faut presser durant 30 secondes ; pour coller le patch plus solidement on peut le fixer au moyen d'un pansement de type Micropore®. Avant d'appliquer un nouveau patch, il faut s'assurer que le précédent a été correctement retiré (car risque de surdosage). Lors d'un changement, il faut veiller à replier en deux le patch usagé avant de le jeter, face adhésive tournée vers l'intérieur, et se rincer les mains après la manipulation (il peut rester des quantités non négligeables de produits dans les patchs usagés). Les patchs de stupéfiants périmés ou non utilisés doivent être rapportés à la pharmacie. (84)
- L'hydromorphone ayant une durée d'action de 12 heures pour les douleurs intenses quand la morphine n'a pas suffi.
- L'oxycodone aussi puissante que la morphine
- La buprénorphine 30 fois plus puissante que la morphine par voie sublinguale évite les nausées et vomissements sous morphine.
- La nalbuphine deux fois plus puissante que la morphine administrée en injections pour les douleurs aiguës et ayant une durée d'action de 2 à 4 heures
- La péthidine, dérivée de la morphine avec effet antispasmodique utilisée en injections dans les douleurs viscérales et les accouchements
- La méthadone, antalgique puissant, ayant une AMM comme traitement de substitution aux opiacés

Tous ces médicaments doivent être prescrits sur ordonnance sécurisée.

	Voie d'administration	Délai d'action	Durée d'action	Demi-vie*
Morphine	<ul style="list-style-type: none"> • Orale (formes LI) • Orale (formes LP) • SC/IM • IV 	30-90 min 1-3 heures 30-60 minutes 5 minutes	4-7 heures 12-24 heures 4-5 heures 4 heures	1,9 ± 0,5 heures (M6G: 4,0 ± 1,5 heures)
Hydromorphone	<ul style="list-style-type: none"> • Orale (formes LI) • Orale (formes LP) • SC 	30-60 minutes 3 heures 15 minutes	3-4 heures 12-24 heures 4-5 heures	2,4 ± 0,6 heures
Oxycodone	<ul style="list-style-type: none"> • Orale (formes LI) • Orale (formes LP) 	60 minutes 2-4 heures	3-4 heures 12 heures	2,6 ± 0,5 heures (OM: 1-2 heures)
Fentanyl	<ul style="list-style-type: none"> • Transdermique • IV 	12-24 heures 5 minutes	72 heures 30-60 minutes	3,7 ± 0,4 heures
Buprénorphine	<ul style="list-style-type: none"> • Sublinguale • Transdermique • SC 	60-90 minutes 11-21 heures 30-60 minutes	6-8 heures 72-96 heures 6-8 heures	2,33 ± 0,24 heures
Méthadone	<ul style="list-style-type: none"> • Orale • SC/IM 	2 heures 10-20 minutes	2-10 heures 2 minutes-24 heures	27 ± 12 heures

IV: intraveineux; IM: intramusculaire; SC: sous-cutané; LI: libération immédiate; LP: libération prolongée; M6G: morphine-6-glucuronide; OM: oxymorphone.

Figure 41: Caractéristiques pharmacocinétiques des opioïdes(85)

Molécule	Récepteurs cibles	Voie d'administration	Posologie
Morphine	Agoniste des récepteurs mu opiacés	IM/SC Voie orale LI ou LP IV	1 à 3 mg toutes les 10 minutes (IM/SC) 1 mg/kg/jour (vo) 0,3 mg/kg/jour (IV)
Fentanyl	Agoniste des récepteurs mu opiacés	Voie transdermique IV	12, 25, 50, 75 ou 100 microgrammes par heure (patch) 50 à 200 microgrammes par heure (IV)
Hydromorphone	Agoniste des récepteurs opiacés mu et kappa	Voie orale LI et LP SC	Adaptation individuelle de la posologie : 4 mg d'hydromorphone = 30 mg de sulfate de morphine
Oxycodone	Agoniste des récepteurs mu, kappa et delta	Voie orale LI et LP	5 mg toutes les 4 à 6h (LI) 10 mg toutes les 12h (LP)

Buprénorphine	Agoniste antagoniste des récepteurs mu et kappa	Sublinguale Transdermique SC	Dose initiale de 2 à 4 mg/jour et posologie maximale de 24 mg/jour (vo) Dose initiale de 5µg/heure et posologie maximale de 20µg/heure (patch) Injections hebdomadaires de 16 à 32 mg ou mensuelles de 64 à 160 mg (sous cutané)
Nalbuphine	Antagoniste des récepteurs mu et agoniste des récepteurs kappa	IV/SC/IM	10 à 20 mg toutes les 3 à 6 heures sans dépasser 160 mg/jour
Péthidine	Agoniste pur des récepteurs mu	IV/IM	Posologie maximale de 100 mg par prise ou 600 mg par 24h
Méthadone	Agoniste des récepteurs mu	Orale SC/IM	Posologie entre 60 et 100 mg/jour (vo) 5 à 10 mg toutes les 6 à 8h (IM)

Résumé des principales caractéristiques des différents opiacés

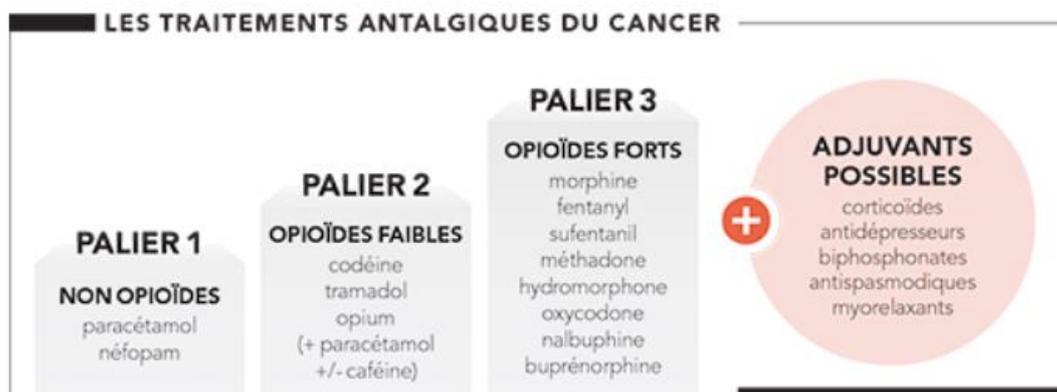


Figure 42: Résumé des trois paliers d'antalgiques définis par l'OMS(86)

d. Traitements des douleurs neuropathiques

Les douleurs neuropathiques ne sont en général pas soulagées par les antalgiques de palier 1.

Il existe des traitements spécifiques de ce type de douleur. Ceux dont l'efficacité a été démontrée avec un haut niveau de preuve sont les antidépresseurs tricycliques comme l'Amitriptyline, la Clomipramine ou l'Imipramine et les antiépileptiques comme la Gabapentine et la Prégabaline. Les antidépresseurs tricycliques possèdent beaucoup d'effets indésirables et sont en général peu recommandés chez la personne âgée, surtout en cas de pathologie cardiaque, glaucome à angle étroit ou encore adénome de la prostate. Quant aux effets indésirables des antiépileptiques, ils sont dose-dépendants.

Les opioïdes forts comme l'oxycodone ou la morphine peuvent aussi être efficaces mais à dose élevée. Ils sont très souvent utilisés dans les douleurs neuropathiques cancéreuses.

Il existe encore d'autres traitements, mais qui ont souvent uniquement une efficacité partielle, et aussi très variable. Le délai d'action est parfois retardé et l'arrêt doit être progressif pour éviter un sevrage à l'arrêt.(87)

e. Soulager par des techniques non médicales

Il existe aussi d'autres méthodes non médicales pour soulager la douleur.

Il y a la neurostimulation électrique transcutanée qui trompe les cellules qui filtrent les influx douloureux au niveau de la moelle épinière. Le principe est d'appliquer des électrodes sur la peau au niveau des zones douloureuses et d'envoyer un courant faible provoquant un afflux d'informations au niveau de la moelle épinière bloquant ainsi l'influx nerveux. Le patient ne ressent alors plus la douleur mais juste un picotement cutané à cause du courant électrique. C'est une technique efficace dans les douleurs résistantes aux traitements et avec l'avantage d'avoir peu d'effets indésirables.

Les interventions chirurgicales constituent l'un des traitements de dernière intention de la douleur rebelle à tous les autres traitements, notamment des douleurs cancéreuses, des névralgies faciales, des douleurs suite à un arrachement de nerf, ... Ce sont des interventions délicates réalisées par des spécialistes en neurochirurgie qui vont interrompre le circuit de la douleur mais peuvent cependant parfois entraîner des complications comme des douleurs neurogènes. Il est aussi possible d'effectuer une chirurgie supprimant la cause de la douleur, par exemple si elle est due à une compression ou un écrasement d'un nerf ou encore en donnant des médicaments directement au niveau des sites de la douleur comme des anesthésiques locaux, de la morphine ou encore des corticoïdes.(88)

La toxine botulique de type A, plus communément appelée « botox » a été étudiée dans le cadre d'une étude, la comparant à un placebo, pour le traitement de douleurs neuropathiques périphériques. En moyenne, la douleur est de 6,5 à 4,6 sur une échelle numérique dans le groupe « botox » contre 6,4 à 5,8 dans le groupe placebo.(89)

Il y a ensuite l'acupuncture, une méthode alternative de la médecine chinoise basée sur la bonne circulation de l'énergie vitale en mettant des aiguilles ou des pointes chauffées à des points précis du corps. Cette méthode traditionnelle pourrait diminuer la douleur mais seulement de façon temporaire; il faut donc faire des séances souvent. Selon les neurologues, l'effet de l'acupuncture serait dû au fait que les aiguilles provoquent des petites douleurs provoquées qui vont alors masquer la vraie douleur. Cette méthode ne provoque aucun effet indésirable, ce qui constitue un gros avantage.

Enfin, la cryothérapie est une méthode utilisant le froid permettant de diminuer les œdèmes après des traumatismes des muscles ou des articulations. En effet, le froid entraîne une vasoconstriction, une diminution de l'activité des cellules refroidies et donc une diminution de la transmission nerveuse de la douleur. Il existe de nombreux produits présentés sous de nombreuses formes :

- Il est tout d'abord possible d'utiliser l'eau froide ou des glaçons mélangés à de l'eau en mettant l'endroit de la blessure à son contact. Il faut cependant faire attention à l'eau trop froide et ne jamais mettre directement le glaçon au contact de la peau en mettant un linge, ou une serviette à l'interface peau/glaçon.
- Il y a ensuite des bombes de froid ou sprays réfrigérants qui vont vaporiser du froid sur la peau. L'effet sur la douleur peut être important mais l'effet sur l'œdème sera faible.
- Il existe aussi des compresses de froid qui doivent être mises en contact avec l'endroit de la douleur et/ou de l'œdème. Elles peuvent être maintenues en place avec une bande et sont réutilisables. Il suffit juste de les placer au réfrigérateur (et pas au congélateur).
- Enfin, on trouve des gels refroidissants souvent contenant du menthol qui vont rafraîchir la zone douloureuse et ce sera efficace sur la douleur, mais peu sur l'œdème.

Il existe quelques contre-indications de ces produits entraînant du froid, notamment les plaies ouvertes, les contractures musculaires, les personnes ayant des troubles cardiaques et celles ayant la maladie de Raynaud.(88)

Les thérapies par le toucher et le mouvement peuvent être indiquées en cas de douleurs aiguës ou chroniques ou pour la rééducation et le maintien de mobilité.

Il existe enfin plusieurs méthodes de relaxation pouvant soulager la douleur en entraînant une conscience modifiée. Il y a notamment la sophrologie a pour but d'apprendre aux patients des moyens de relaxation afin que dans chaque situation de stress rencontrée seule au domicile, ils puissent les reproduire afin de limiter la douleur et de mieux la gérer. Il y a aussi l'hypnose pratiquée par des professionnels spécialisés qui ont la capacité de faire entrer le patient dans un état de conscience modifiée, entraînant souvent une désinhibition, en restant conscient de son environnement. Il y a deux étapes : tout d'abord le patient se détend pendant la phase de pré-induction, puis il se concentre sur certaines parties de son corps afin de bien les ressentir durant la phase d'induction. Le thérapeute suggère alors des choses au patient au sujet de ses douleurs pendant qu'il est dans un état de conscience modifiée. Puis, à la fin de la séance, le patient est réveillé.(90)

3) Rôle des cannabinoïdes

a. Dans le traitement de la douleur

L'étude des récepteurs cannabinoïdes a permis d'améliorer notre connaissance des mécanismes anti-douleur de leurs dérivés. On sait que les récepteurs CB1 sont présents en grande quantité dans le système nerveux central, notamment aux mêmes localisations que les récepteurs opioïdes et dans les terminaisons nerveuses périphériques. Les récepteurs CB1 exercent une activité analgésique au niveau du système nerveux central. Les récepteurs CB2 sont plutôt situés dans les tissus périphériques et très peu au niveau du SNC. Ils peuvent cependant permettre une réduction de la douleur par un effet anti-inflammatoire via une action sur les récepteurs aux mastocytes, ce qui va diminuer la libération d'agents inflammatoires comme l'histamine et la sérotonine et agir sur les kératinocytes pour augmenter la libération d'opioïdes analgésiques.(54)

Certaines études ont étudié l'association cannabinoïdes-opioïdes et ont pu montrer que les cannabinoïdes (cannabis brut, mais aussi delta 6 et delta 9 THC par voie orale) augmentaient le pouvoir antinociceptif des opioïdes, notamment de la morphine. Il est possible d'associer les cannabinoïdes à la prise d'antalgiques « classiques » et d'administrer des anti douleurs dans la région autour de la moelle épinière, avec une aiguille ou un cathéter, juste à côté de la colonne vertébrale. (91)

Le test de Tail Fick est utilisé pour tester l'efficacité des cannabinoïdes. La queue de la souris est mise face à une source de chaleur rayonnante. Dès que l'animal ressent une « douleur », il

effectue un mouvement de la queue ce qui stoppe le chronomètre. Ce test a permis de montrer que l'effet antalgique de l'administration de cannabinoïdes autour de la moelle épinière s'additionne avec celui de la morphine. En effet, l'administration de THC en association à la morphine déplace la courbe dose-réponse de 4 à 12 fois vers la gauche ce qui indique que pour la même dose, la réponse sera 4 à 12 fois plus importante quand le THC est associé à la morphine qu'avec la morphine seule. Il peut aussi exister une synergie dans l'autre sens, c'est-à-dire que la morphine peut aussi potentialiser le pouvoir antalgique du THC

Des études récentes ont étudié l'association entre les opioïdes et les cannabinoïdes et leurs voies de signalisation car cela peut éviter la dépendance à certains antalgiques, l'abus d'opioïdes ou encore cela peut permettre d'éviter certaines impasses thérapeutiques. Une combinaison d'analgésiques à faible dose peut causer beaucoup moins d'effets indésirables qu'un morphinique à forte dose qui provoque une sédation, une dépression respiratoire et une constipation.

Reche et ses collègues rapportent qu'une dose inefficace de morphine a déplacé la courbe dose-réponse du THC vers la gauche de manière significative (Reche et al., 1996). L'administration parentérale de morphine et de THC ensemble augmente également l'efficacité de la morphine (Smith et al., 1998). Dans l'ensemble, ces données examinant l'interaction comportementale entre le THC et la morphine suggèrent un effet analgésique plus qu'additif lorsqu'il est administré en association. L'administration de THC et de morphine par n'importe quelle combinaison de voies (intra veineuse, voie orale, sous cutanée) augmente significativement la puissance de la morphine chez la souris (Smith et al., 1998). D'autres études confirment qu'une dose orale non antinociceptive de THC (20 mg/kg) peut augmenter la puissance d'une dose orale aiguë de morphine, codéine, oxycodone et autres analgésiques opioïdes (Cichewicz et al., 1999). Plus récemment, une évaluation de la synergie entre le THC oral et la morphine ou la codéine a été publiée (Cichewicz et McCarthy, 2003). Une étude a ensuite réalisé une analyse qui permet de déterminer la dose effective produisant 50% de l'effet attendu pour l'agent A (ici la morphine), l'agent B (le THC ici), ainsi que pour l'association des deux. Il est ensuite possible de conclure si on a une efficacité synergique, purement additive ou infra additive. L'analyse isobologique a finalement montré que les combinaisons de THC et de morphine ou de codéine présentent une synergie. Ces combinaisons de médicaments constituent donc une solution thérapeutique à l'avenir, surtout pour les douleurs rebelles et résistantes.(92)

Les endocannabinoïdes, surtout l'AEA peuvent agir sur un dernier récepteur, le récepteur VR1 vanilloïde de type 1, un canal cationique non sélectif, appartenant à la famille des canaux TRP ayant un rôle dans la détection de la douleur et dans la transmission de l'hyperalgésie d'origine inflammatoire ou thermique. En effet, un agoniste du récepteur VR1 agit aussi comme agoniste

partiel du récepteur CB1. Les cannabinoïdes ont aussi des effets sur l'inhibition de la douleur, surtout par une action au niveau de la substance grise périaqueducale ou au niveau de la partie rostroventromédiane du bulbe rachidien. Au niveau spinal, les endocannabinoïdes inhibent aussi la transmission de la douleur au niveau des fibres nociceptives de petit diamètre et diminuent aussi la douleur en diminuant la libération de substance P et de « calcitonin gene related peptide », substances algogènes. Il y a aussi une implication des récepteurs vanilloïdes.(39)

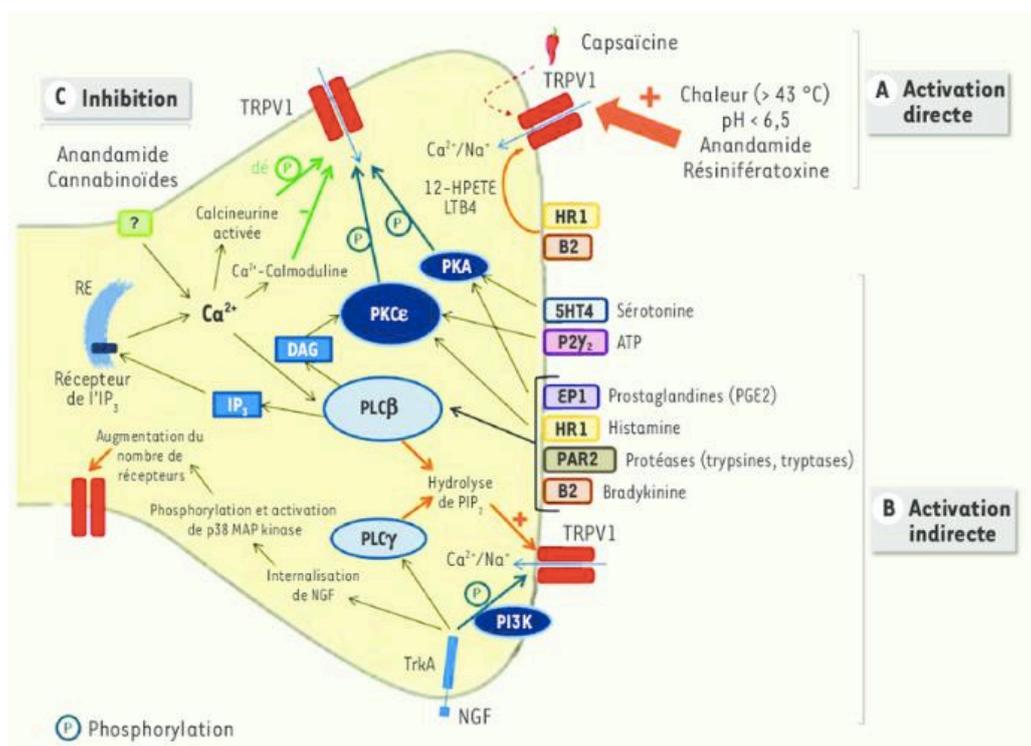


Figure 43: Schéma de la régulation du récepteur vanilloïde TRPV1(93)

Une étude de 2017(94) a confirmé le potentiel des cannabinoïdes dans les douleurs. En effet, elle a montré que le cannabis inhalé (fumé ou vaporisé) est systématiquement efficace pour réduire la douleur chronique non cancéreuse. Les cannabinoïdes oraux semblent améliorer certains aspects de la douleur chronique (sommeil et qualité de vie générale), ou de la douleur chronique cancéreuse, mais ils ne semblent pas efficaces dans d'autres douleurs comme la douleur postopératoire aiguë, la douleur chronique abdominale ou la douleur rhumatoïde. Des recherches continues sur les constituants du cannabis et l'amélioration de la biodisponibilité des cannabinoïdes oraux sont nécessaires.

b. Dans le traitement de la neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie

Dans une étude, un agoniste CB1 et CB2 a permis de diminuer l'hyperalgésie thermique du paclitaxel et l'allodynie tactile du rat. Une autre étude a montré que cet agoniste CB1 et CB2

supprimait l'allodynie mécanique de la vincristine. Ces effets bénéfiques ont été inversés par l'utilisation d'un antagoniste CB1 d'où la preuve du rôle majeur des récepteurs CB1 dans ces phénomènes. Une étude a aussi démontré que le CBD permettait de réduire la douleur neuropathique et que l'administration de CBD contre la neuropathie induite par le paclitaxel était efficace et empêchait même l'allodynie froide et mécanique et l'apparition de neuropathie lente après arrêt du traitement au CBD. L'utilisation de CBD a aussi permis d'empêcher le développement de la sensibilité mécanique induite par le paclitaxel, effet annulé par administration d'un antagoniste 5HT1A mais pas CB1 et CB2. Donc, le cannabis pourrait diminuer les nausées et vomissements de la chimiothérapie mais aussi les CIPN (neuropathies induites par la chimiothérapie) par le même mécanisme faisant intervenir la sérotonine.(38)

V. L'expérimentation en France

Le 25 octobre 2019, l'Assemblée nationale a autorisé l'expérimentation du cannabis médical dans le cadre de l'examen du projet de budget de la Sécurité sociale pour 2020. La loi de financement de la sécurité sociale pour 2020, promulguée le 24 décembre 2019, prévoit ainsi une expérimentation de l'utilisation du cannabis thérapeutique pendant une durée de deux ans, laquelle est mise en œuvre par l'ANSM. L'expérimentation a en réalité commencé le 26 mars 2021. En effet, il y a eu du retard à cause de la pandémie du COVID-19. Un rapport au Parlement est prévu 6 mois avant la fin de l'expérimentation. Cependant, le recours au cannabis thérapeutiques est très restreint par l'ANSM à certaines situations cliniques bien précises et en cas de soulagement insuffisant ou d'une mauvaise tolérance des thérapeutiques accessibles.

Les 5 indications thérapeutiques entrant dans l'expérimentation de l'usage de cannabis à des fins médicales sont :

- Les douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies accessibles (médicamenteuses ou non) ;
- Certaines formes d'épilepsie sévères et pharmaco-résistantes ;
- Certains symptômes rebelles en oncologie liés au cancer ou à ses traitements ;
- Les situations palliatives ;
- La spasticité douloureuse de la sclérose en plaques ou des autres pathologies du système nerveux central.

L'inclusion des patients dans l'expérimentation se fait par les médecins des structures de référence volontaires s'il présente l'une des 5 indications citées précédemment. Il existe des critères d'inclusion bien précis pour toutes ces indications.

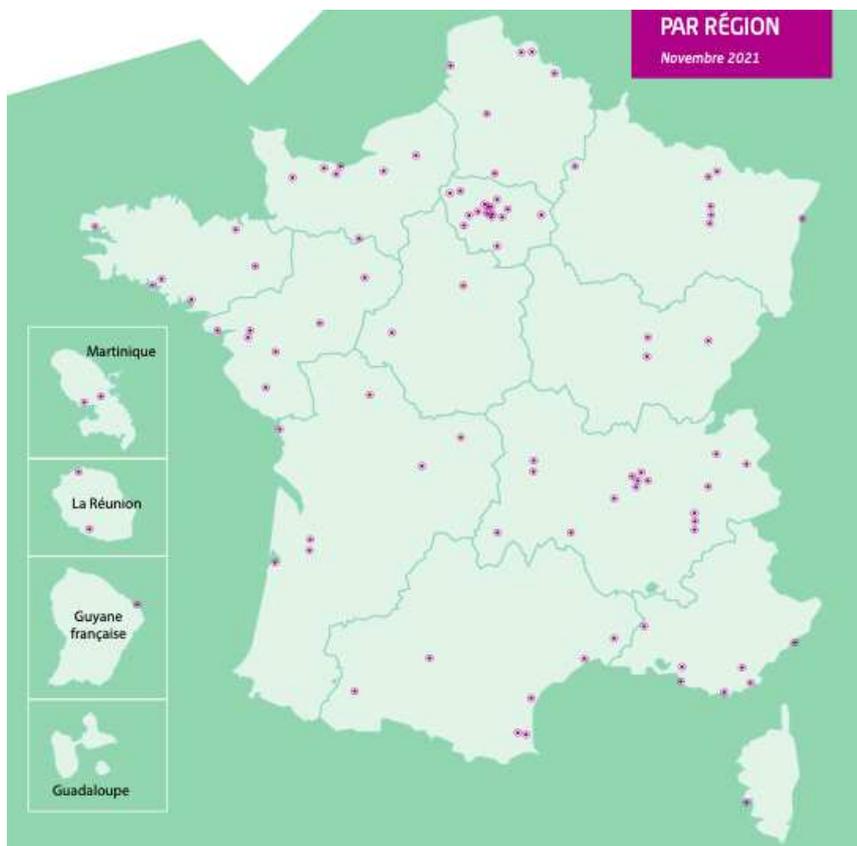


Figure 44: Carte des structures de référence engagées dans l'expérimentation(95)

Les médecins de ces centres peuvent proposer à certains de leurs patients de participer à l'expérimentation et/ou les patients suivis au sein de ces structures peuvent demander au médecin s'il est possible de les y inclure. Pour les patients qui ne sont pas suivis dans l'un de ces centres de référence, ils peuvent en discuter avec leur médecin traitant afin de les rediriger si le patient peut correspondre aux critères d'inclusion. En revanche, la décision finale d'inclure ou non un patient revient exclusivement au médecin de la structure de référence. Le suivi médical au cours des 24 mois de l'expérimentation peut ensuite être assuré en partie par un médecin libéral, généraliste ou spécialiste, ayant reçu et validé la formation obligatoire de l'ANSM concernant le cannabis médical. L'expérimentation ne peut pas commencer sans le consentement du patient.

Au bout de 3 mois, le patient peut se faire délivrer ses traitements dans une pharmacie de ville, comme l'explique Florence Truchot, pharmacienne à Pont sur Yonne, très contente de pouvoir échanger avec les patients sur leur ressenti, l'efficacité du traitement et les potentiels effets indésirables.(96)

Les formes de médicaments disponibles pour l'expérimentation sont :

- Les sommités fleuries de cannabis à vaporiser pour inhalation ;
- Les huiles administrées par voie orale.

Les médicaments sont disponibles en différentes proportions de THC et de CBD : THC dominant, ratio équilibré en THC et CBD ou CBD dominant. Il n'y a pas de cannabis fumé dans l'expérimentation à cause de ses effets néfastes sur la santé.

Afin de sélectionner les fournisseurs et les distributeurs de cannabis médical pour l'expérimentation, un appel à candidatures a été lancé le 19 octobre 2020. Un cahier des charges très strict réalisé par l'ANSM et ses laboratoires ainsi que des experts du comité scientifique avec des bonnes pratiques de culture et de fabrication, de qualité des médicaments et de sécurisation du circuit de distribution a permis de sélectionner les fournisseurs. Au total, six binômes fournisseurs/exploitants ont été retenus pour l'expérimentation et se sont engagés à respecter le cahier des charges. Des surveillances des produits finis sont prévues au cours de l'expérimentation. En effet, l'ANSM a mis en place un comité scientifique temporaire nommé « culture en France du cannabis à usage médical – spécifications techniques de la chaîne de production allant de la plante au médicament » afin de donner des avis sur les teneurs en THC et en CBD des plantes ou encore sur la variété des plantes utilisées et la traçabilité de la récolte des fleurs ainsi que les contrôles nécessaires. Ce comité est composé de différents ministères (agriculture, santé, économie, intérieur), de représentants de l'institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement ainsi que du conseil national de l'ordre des pharmaciens, mais aussi des experts des plantes ainsi que de l'actuel président du comité scientifique de suivi de l'usage médical du cannabis.(97) L'ANSM a aussi demandé au groupe de travail de pharmacie clinique oncologique d'évaluer les interactions médicamenteuses entre le cannabis médical et les médicaments anticancéreux : l'hormonothérapie pour les cancers du sein et de la prostate ainsi que les immunothérapies. (98)

Pour la mise à disposition des sommités fleuries (fleurs séchées) à vaporiser pour inhalation et selon l'arrêté du 3 mars 2021 (JO du 12 mars), l'ANSM a choisi un prestataire, dans le respect du code de la commande publique, pour la fourniture et la livraison du dispositif pendant l'expérimentation du cannabis à usage médical. Il s'agit de la société Storz&Bickel, à Tuttlingen, en Allemagne. L'entreprise en a été informée par courrier le 13 juillet 2021. Un guide de démarrage rapide du vaporisateur a été conçu par le fabricant exclusivement pour les patients inclus dans l'expérimentation. Il leur est remis directement par les pharmaciens, formés eux aussi à la délivrance du cannabis médical avec les fleurs séchées et le dispositif médical. Le mode d'emploi du vaporisateur comporte un QR code permettant aux patients de l'expérimentation d'accéder à une page internet du site de Storz&Bickel.

Conclusion

Après avoir analysé de nombreuses études, nous avons pu voir que le cannabis thérapeutique et plus particulièrement les phytocannabinoïdes font partie des perspectives très intéressantes dans la prise en charge de certains symptômes liés au cancer. En effet, nous avons pu voir que les cannabinoïdes pourraient se révéler à l'avenir être des traitements intéressants pour les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie. Ils sont même déjà approuvés dans certains pays, notamment aux Etats Unis sous les noms de spécialité Nabilone. Concernant les effets sur l'amélioration de l'appétit, le cannabis agit par activation de l'AMPk, puis par une signalisation au niveau des récepteurs CB1, qui va ensuite libérer de la ghréline, une hormone orexigène. Le médicament Nabilone est lui aussi commercialisé dans certains pays pour cette indication. Enfin, l'effet des cannabinoïdes sur la douleur liée au cancer a aussi été prouvé par de nombreuses études, avec notamment un effet synergique en association avec la morphine. Quant au mécanisme, ils agiraient en diminuant la libération d'agents anti inflammatoires, en augmentant la libération d'opioïdes analgésiques ou encore via une action sur les récepteurs vanilloïdes TRPV1. Cependant, en attendant les résultats de l'expérimentation en cours sur le cannabis thérapeutique, les critères d'inclusion sont très nombreux et restrictifs, ce qui fait que les indications explorées sont peu nombreuses. De plus, très peu de pharmacies ont fait la formation pour pouvoir délivrer ces médicaments. Il va vraisemblablement falloir encore un peu de temps pour savoir si le cannabis thérapeutique va bel et bien pouvoir avoir une place centrale dans la stratégie thérapeutique générale, notamment oncologique avec moins de restrictions réglementaires.

Bibliographie

1. CHU de Lille : la prescription du cannabis médical reste «complexe et difficile» - La Voix du Nord [Internet]. [cité 10 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.lavoixdunord.fr/1136690/article/2022-02-05/chu-de-lille-la-prescription-du-cannabis-medical-reste-complexe-et-difficile>
2. Actualité - Création d'un Comité scientifique temporaire pour le suivi de l'expérimentation du cannabis à usage médical - ANSM [Internet]. [cité 10 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/creation-dun-comite-scientifique-temporaire-pour-le-suivi-de-lexperimentation-du-cannabis-a-usage-medical>
3. Lancement de l'expérimentation du cannabis médical en France [Internet]. Sciences et Avenir. [cité 17 avr 2021]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/lancement-de-l-experimentation-du-cannabis-medical-en-france_153021
4. Ce qu'il faut savoir sur l'expérimentation du cannabis médical lancée ce vendredi en France [Internet]. LCI. [cité 17 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.lci.fr/sante/ce-qu-il-faut-savoir-sur-l-experimentation-du-cannabis-medical-lancee-ce-vendredi-en-france-2181831.html>
5. Zuardi AW. History of cannabis as a medicine: a review. *Rev Bras Psiquiatr.* 2006;28(2):153-7.
6. Pisanti S, Bifulco M. Medical *Cannabis* : A plurimillennial history of an evergreen. *J Cell Physiol.* 2019;234(6):8342-51.
7. Kinghorn AD, Falk H, Gibbons S, Kobayashi J, éditeurs. *Phytocannabinoids: unraveling the complex chemistry and pharmacology of Cannabis sativa.* Cham: Springer; 2017. 131 p. (Progress in the chemistry of organic natural products).
8. Köfalvi A, éditeur. *Cannabinoids and the brain.* New York: Springer; 2008. 583 p.
9. Dach J, Moore EA, Kander J. *Cannabis extracts in medicine: the promise of benefits in seizure disorders, cancer, and other conditions.* Jefferson, North Carolina: McFarland & Company, Inc., Publishers; 2015. 212 p. (McFarland health topics).
10. Douek P. Le cannabis médical, une nouvelle chance: pourquoi ? pour qui ? comment ? [Internet]. 2020 [cité 15 janv 2022]. Disponible sur: <https://banq.prenumerique.ca/accueil/isbn/9782263171543>
11. Famille Cannabaceae (Cannabacées) [Internet]. AquaPortail. [cité 18 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.aquaportail.com/taxonomie-famille-663-cannabaceae.html>
12. Types de Cannabis - Effets et Caractéristiques de Culture [Internet]. [cité 18 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.dinafem.org/fr/blog/varietes-cannabis/>

13. eFlore – Tela Botanica1 [Internet]. [cité 18 avr 2021]. Disponible sur: https://www.tela-botanica.org/eflore/?referentiel=bdtfx&module=fiche&action=fiche&num_nom=12688&onglet=synthese
14. EC Inserm - Cannabis_Donnees epidemio sur la consommation.pdf [Internet]. [cité 18 avr 2021]. Disponible sur: https://www.cancer-environnement.fr/Portals/0/Documents%20PDF/Rapport/INSERM/EC%20Inserm%20-%20Cannabis_Donnees%20epidemio%20sur%20la%20consommation.pdf
15. Cannabis - Synthèse des connaissances - OFDT [Internet]. [cité 18 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/cannabis/>
16. L'essentiel sur... les jeunes et le cannabis | Mildeca [Internet]. [cité 18 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/lessentiel-jeunes-cannabis>
17. Santé Publique France. Les niveaux d'usage des drogues illicites en France en 2017. 2018;
18. Consommation et surconsommation de cannabis : apports et limites de l'épidémiologie | Cairn.info [Internet]. [cité 18 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-psychotropes-2007-1-page-9.htm>
19. Le Cannabis - Mode de consommation [Internet]. [cité 18 avr 2021]. Disponible sur: http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/Concours/2013_Lille2_Courbot_Cannabis/co/03_consommation.html#
20. Cannabis thérapeutique : « L'expérimentation va permettre de voir si c'est efficace pour soulager certains patients », explique Olivier Véran [Internet]. [cité 15 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.20minutes.fr/sante/2625055-20191010-cannabis-therapeutique-experimentation-va-permettre-voir-si-efficace-soulager-certains-patients-explique-olivier-veran>
21. Essonne. Ils envoyaient des pains de résine de cannabis aux Antilles [Internet]. actu.fr. [cité 12 janv 2022]. Disponible sur: https://actu.fr/ile-de-france/massy_91377/essonne-envoyaient-pains-resine-cannabis-antilles_31992037.html
22. Haschich. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 12 janv 2022]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Haschich&oldid=187947649>
23. Brunet B, Doucet C, Venisse N, Hauet T, Hebrard W, Papet Y, et al. Toxicocinétique et distribution tissulaire du delta-9-tétrahydrocannabinol : étude chez le porc. *Ann Toxicol Anal.* 2006;18(4):259-67.
24. Canada S. Effets du cannabis sur la santé [Internet]. 2018 [cité 12 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/drogues-medicaments/cannabis/effets-sante/effets.html>
25. La légalisation du cannabis dans le monde [Internet]. [cité 12 janv 2022]. Disponible

- sur: https://www.lemonde.fr/international/article/2020/02/07/la-legalisation-du-cannabis-dans-le-monde_6028796_3210.html
26. Stupéfiants. Le Luxembourg, premier pays européen à légaliser le cannabis récréatif [Internet]. Courrier international. 2021 [cité 12 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.courrierinternational.com/article/stupefiants-le-luxembourg-premier-pays-europeen-legaliser-le-cannabis-recreatif>
 27. Coquerel E. Rapport relatif à la legalisation de la production, de la vente et de la consommation du cannabis sous le contrôle de l'Etat [Internet]. [cité 12 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/opendata/RAPPANR5L15B4862.html>
 28. Autorisation du cannabis : où en est-on dans le monde ? [Internet]. [cité 13 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.sudouest.fr/societe/autorisation-du-cannabis-ou-en-est-on-dans-le-monde-7318872.php>
 29. Grotenhermen - 2006 - Les cannabinoïdes et le système des endocannabinoïdes.pdf [Internet]. [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: https://www.cannabis-med.org/data/pdf/fr_2006_01_2.pdf
 30. Amritpal Singh. Reverse pharmacology: phytocannabinoids, banned and restricted herbals. Boca Raton: CRC Press, Taylor & Francis Group; 2018. 209 p.
 31. Burstein S. Cannabidiol (CBD) and its analogs: a review of their effects on inflammation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2015;23(7):1377-85.
 32. Reverse pharmacology and phytomedicine -- Reverse pharmacology and Ayurvedic medicine -- Introduction to nanophytomedicine.
 33. ANSM. Sativex : Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. [cité 15 janv 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=64631416&typedoc=R&ref=R0242579.htm>
 34. Commercialisation bloquée de SATIVEX : les patientsexperts SEP interpellent Marisol Touraine [Internet]. VIDAL. [cité 15 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/18759-commercialisation-bloquee-de-sativex-les-patients-experts-sep-interpellent-marisol-touraine.html>
 35. Walsh KB, Andersen HK. Molecular Pharmacology of Synthetic Cannabinoids: Delineating CB1 Receptor-Mediated Cell Signaling. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(17):6115.
 36. Calvino B. Le système de signalisation endocannabinoïde: structure, fonction, pharmacologie. *Douleurs : Évaluation - Diagnostic - Traitement*. 2021;22(2):53-67.
 37. Grotenhermen F. Les cannabinoïdes et le système des endocannabinoïdes. 2006;1(1):6.
 38. Kleckner AS, Kleckner IR, Kamen CS, Tejani MA, Janelins MC, Morrow GR, et al. Opportunities for cannabis in supportive care in cancer. *Ther Adv Med Oncol*.

2019;11:1758835919866362.

39. Venance L, Maldonado R, Manzoni O. Le système endocannabinoïde central. *Med Sci (Paris)*. 2004;20(1):45-53.
40. Marinol® Forme d'utilisation thérapeutique du 9-THC [Internet]. [cité 10 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.chanvre-info.ch/info/fr/Marinol-R-Forme-d-utilisation.html>
41. Le cannabis thérapeutique bientôt prescrit par les médecins français? [Internet]. VIDAL. [cité 17 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/13168-le-cannabis-therapeutique-bientot-prescrit-par-les-medecins-francais.html>
42. Rimonabant : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 17 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/rimonabant-22836.html>
43. Vomissements chroniques inexpliqués de l'adulte [Internet]. FMC-HGE. [cité 17 janv 2022]. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/vomissements-chroniques-inexpliques-de-ladulte/
44. Québec (Province), Comité de l'évolution des pratiques en oncologie, Frenette S, Letarte N, Surprenant L, Québec (Province), et al. Prévention et traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie chez l'adulte [Internet]. 2012 [cité 31 oct 2020]. Disponible sur: http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/prob_sante/cancer/download.php?f=1808f77dc8bb79a41e62487574a65b97
45. Palliaguide.be - Traitement de la nausée en soins palliatifs [Internet]. Palliaguide.be - Guidelines en Soins Palliatifs. [cité 4 avr 2022]. Disponible sur: <http://www.palliaguide.be/nausees-vomissements-soins-palliatifs/>
46. DeVuono MV, Parker LA. Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: A Review of Potential Mechanisms. *Cannabis and Cannabinoid Research*. 1 juin 2020;5(2):132-44.
47. flint. Médecine palliative Nausées, vomissements Constipation Obstruction digestive [Internet]. SlideServe. 2014 [cité 6 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.slideserve.com/flint/m-decine-palliative-naus-es-vomissements-constipation-obstruction-digestive>
48. Nausea and vomiting | Anesthesia Key [Internet]. [cité 6 avr 2022]. Disponible sur: <https://aneskey.com/nausea-and-vomiting-6/>
49. Rolapitant : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 17 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/rolapitant-25188.html>
50. AKYNZEO [Internet]. VIDAL. [cité 17 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/akynzeo-71444.html>
51. Lambert WC, Courcier M. Prise en charge des nausées et vomissements chimio-induits [Internet]. [cité 17 janv 2022]. Disponible sur: <http://unt->

ori2.crihan.fr/unspf/Concours/2016/Lambert%20et%20Courcier_Angers_pr%C3%A9vention%20naus%C3%A9es%5BTEXTE%5D/co/fc_03.html

52. Observatoire européen des drogues et des toxicomanies. Usage médical du cannabis et des cannabinoïdes. 2018;

53. Lal S, Shekher A, Puneet, Narula AS, Abrahamse H, Gupta SC. Cannabis and its constituents for cancer: History, biogenesis, chemistry and pharmacological activities. *Pharmacological Research*. 2021;163:105302.

54. Cannabis in cancer care - Abrams - 2015 - *Clinical Pharmacology & Therapeutics* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 10 oct 2020]. Disponible sur: <https://ascpt-onlinelibrary-wiley-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/10.1002/cpt.108>

55. Mokaddem DF Association cancer et métabolisme. Effets du cancer sur le métabolisme. 2017;

56. Netgen. Oncologie et anorexie : place des orexigènes [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 28 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2000/RMS-2323/20886>

57. Hébrant A. La dénutrition du patient cancéreux et le danger de la supplémentation. 2014;8:5.

58. Perte de poids non souhaitée | Fondation contre le Cancer [Internet]. [cité 17 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.cancer.be/les-cancers/effets-secondaires/une-perde-de-poids-extr-me-na-rien-dagr-able>

59. Réduction des apports liée au cancer [Internet]. École de la dénutrition. [cité 17 janv 2022]. Disponible sur: <http://www.ecole-de-la-denutrition.com/denutrition-et-cancer/relation-entre-denutrition-et-cancer/reduction-des-apports-liee-a-la-maladie/>

60. Dénutrition et traitement en cancérologie digestive [Internet]. FMC-HGE. 2005 [cité 28 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2005-paris/denutrition-et-traitement-en-cancerologie-digestive/>

61. Médroxyprogestérone : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 17 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/medroxyprogesterone-6825.html>

62. Crenn P, Bouteloup C, Michallet M, Senesse P. Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : place de la nutrition artificielle dans la prise en charge des patients atteints de cancer. *Nutrition Clinique et Métabolisme* [Internet]. 2012 [cité 17 janv 2022]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0985056212000891>

63. Cancer : Prise en charge de la dénutrition [Internet]. École de la dénutrition. [cité 17 janv 2022]. Disponible sur: <http://www.ecole-de-la-denutrition.com/denutrition-et-cancer/generalites/prise-en-charge-denutrition/>

64. Fondation contre le Cancer. Manque d'appétit [Internet]. [cité 17 janv 2022]. Disponible

sur: <https://www.cancer.be/les-cancers/effets-secondaires/anorexie-ou-manque-dapp-tit>

65. Collège des enseignants de nutrition. Régulation physiologique du comportement alimentaire [Internet]. [cité 17 janv 2022]. Disponible sur: http://campus.cerimes.fr/nutrition/enseignement/nutrition_12/site/html/2.html
66. Moustaid-Moussa N. La protéine Agouti et son rôle dans les syndromes d'obésité. The role of the Agouti protein in the yellow mouse obesity syndrome [Internet]. 1998 [cité 17 janv 2022]; Disponible sur: <https://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/1161>
67. Kokot F, Ficek R. Effects of neuropeptide Y on appetite. *Miner Electrolyte Metab.* 1999;25(4-6):303-5.
68. Prise alimentaire: pas uniquement une question de volonté ! [Internet]. *Revue Medicale Suisse.* [cité 17 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2009/revue-medicale-suisse-198/prise-alimentaire-pas-uniquement-une-question-de-volonte>
69. Figure 1. The role of AMP-Activated Protein Kinase (AMPK) on whole-body... [Internet]. ResearchGate. [cité 6 avr 2022]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/The-role-of-AMP-Activated-Protein-Kinase-AMPK-on-whole-body-metabolism-AMPK-is-a_fig1_328186040
70. Matias I, Di Marzo V. Endocannabinoids and the control of energy balance. *Trends in Endocrinology & Metabolism.* 2007;18(1):27-37.
71. Foretz M. Rôle du facteur de transcription SREBP-1c dans l'activation transcriptionnelle des gènes de la glycolyse et de la lipogenèse par l'environnement glucidique dans le foie; Role of the transcription factor SREBP-1c in the transcriptional activation of glycolysis and lipogenesis genes by glucidic environment in the liver [Internet]. [cité 17 janv 2022]. Disponible sur: <https://scanr.enseignementsup-recherche.gouv.fr/publication/tel-01994943>
72. Rivas PMS, Vechiato FMV, Borges BC, Rorato R, Antunes-Rodrigues J, Elias LLK. Increase in hypothalamic AMPK phosphorylation induced by prolonged exposure to LPS involves ghrelin and CB1R signaling. *Hormones and Behavior.* 2017;93:166-74.
73. Nelson K, Walsh D, Deeter P, Sheehan F. A phase II study of delta-9-tetrahydrocannabinol for appetite stimulation in cancer-associated anorexia. *J Palliat Care.* 1994;10(1):14-8.
74. Turcott JG, Del Rocío Guillen Núñez M, Flores-Estrada D, Oñate-Ocaña LF, Zatarain-Barrón ZL, Barrón F, et al. The effect of nabilone on appetite, nutritional status, and quality of life in lung cancer patients: a randomized, double-blind clinical trial. *Support Care Cancer.* sept 2018;26(9):3029-38.
75. Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol Use in an Outpatient Palliative Medicine

- Population - Bridget H. Highet, Elizabeth R. Lesser, Patrick W. Johnson, Judith S. Kaur, 2020 [Internet]. [cité 17 janv 2022]. Disponible sur: https://journals-sagepub-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/10.1177/1049909119900378?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed
76. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 17 janv 2022]. Disponible sur: <https://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php?q=douleur>
77. Douleur - Qualité de vie [Internet]. [cité 27 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Douleur>
78. D'où vient la douleur cancéreuse ? | Institut Curie [Internet]. [cité 17 janv 2022]. Disponible sur: <https://curie.fr/dossier-pedagogique/dou-vient-la-douleur-cancereuse>
79. Douleur : comparaison des échelles d'évaluation de l'expérience subjective [Internet]. Psychomédia. [cité 4 avr 2022]. Disponible sur: <http://www.psychomedia.qc.ca/sante/2015-11-01/echelles-d-evaluation-de-la-douleur>
80. HAS. Liste des échelles acceptées pour mesurer la douleur. 2020.
81. Les médicaments des douleurs légères - VIDAL [Internet]. [cité 17 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/douleurs-fievres/prise-charge-douleur/medicament-douleur-legere.html>
82. Les médicaments des douleurs modérées à sévères - VIDAL [Internet]. [cité 17 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/douleurs-fievres/prise-charge-douleur/douleur-moderee-severe.html>
83. Les médicaments des douleurs intenses - VIDAL [Internet]. [cité 17 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/douleurs-fievres/prise-charge-douleur/douleurs-intenses.html>
84. Hopitaux universitaires de Genève. PATCHS : STRUCTURE ET ASPECTS PRATIQUES [Internet]. Disponible sur: <https://pharmacie.hug.ch/infomedic/utilismedic/patches.pdf>
85. Grandjean - Quelques points à connaître au sujet des antalgiques.pdf [Internet]. [cité 17 janv 2022]. Disponible sur: <https://pharmpic.ch/files/user/Documents/Points-therapeutiques/Antalgie/Dolopic.pdf>
86. Apaiser la souffrance physique et morale | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cité 4 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/vivre-avec-apres-cancer/apaiser-douleurs-cancer/apaiser-souffrance-physique-morale>
87. Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lantéri-Minet M. Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur. Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement. 2010;11(1):3-21.

88. Les techniques physiques pour lutter contre la douleur [Internet]. VIDAL. [cité 17 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/douleurs-fievres/prise-charge-douleur/techniques-physiques.html>
89. Soulager les douleurs neuropathiques grâce au Botox · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 17 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/soulager-douleurs-neuropathiques-grace-botox/>
90. Soulager la douleur par la relaxation [Internet]. VIDAL. [cité 17 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/douleurs-fievres/prise-charge-douleur/techniques-relaxation.html>
91. Cichewicz DL. Synergistic interactions between cannabinoid and opioid analgesics. *Life Sciences*. 2004;74(11):1317-24.
92. Test de Tail Flick [Internet]. Bioseb.com. [cité 17 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.bioseb.com/fr/douleur-allodynieshyperalgesie-thermique/576-tail-flick-meter.html>
93. Figure 1. Régulation du canal TRPV1. À la suite d'une lésion... [Internet]. ResearchGate. [cité 6 avr 2022]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Regulation-du-canal-TRPV1-A-la-suite-dune-lesion-tissulaire-la-production-et_fig1_249964300
94. Romero-Sandoval EA, Kolano AL, Alvarado-Vázquez PA. Cannabis and Cannabinoids for Chronic Pain. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(11):67.
95. Dossier thématique - Cadre et mise en oeuvre de l'expérimentati - ANSM [Internet]. [cité 18 janv 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/cadre-et-mise-en-oeuvre-de-lexperimentation-du-cannabis-medical>
96. Thomas Lombard et Florence Truchot. Cannabis à usage médical : une réelle demande des patients. :12-3.
97. Actualité - Création d'un Comité scientifique temporaire : « Culture en France du cannabis à usage médical, spécifications techniques de la chaîne de production allant de la plante au médicament » - ANSM [Internet]. [cité 10 mai 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/creation-dun-comite-scientifique-temporaire-culture-en-france-du-cannabis-a-usage-medical-specifications-techniques-de-la-chaîne-de-production-allant-de-la-plante-au-medicament>
98. Groupe de travail de pharmacie clinique oncologique. Evaluation des interactions médicamenteuses ou autres interactions entre le cannabis à usage médical (CBD seul, THC seul et association CBD/THC) avec les traitements suivants utilisés dans le cancer. 2021.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année universitaire 2021/2022

Nom : NOEL
Prénom : Margaux

Titre de la thèse : Perspectives thérapeutiques des cannabinoïdes en oncologie

Mots clés : Cannabis thérapeutique, Législation, Cancer, Oncologie, Cannabinoïdes, Phytocannabinoïdes, Endocannabinoïdes, Cannabinoïdes de synthèse, Nausées, Vomissements, Chimiothérapie, Anti émétiques classiques, Dronabinol et Nabilone, Douleur, Antalgiques, Anorexie, Perte d'appétit, Cachexie cancéreuse

Résumé : Le cannabis thérapeutique est une perspective très intéressante dans la prise en charge de nombreuses affections liées au cancer. C'est le cas des nausées et vomissements liés à la chimiothérapie qui peuvent être résistants aux traitements classiques, mais aussi de l'anorexie liée au cancer, très difficile à prendre en charge. Enfin, pour les douleurs liées au cancer qui peuvent être résistantes aux traitements, le cannabis thérapeutique s'avère être aussi une alternative possible aux traitements antalgiques classiques. L'expérimentation qui a débuté en France fin mars 2021 permettra peut-être de rendre l'utilisation du cannabis moins contraignante tant au niveau réglementaire, qu'au niveau des indications. Le pharmacien devrait vraisemblablement être amené à avoir un rôle primordial dans la dispensation du cannabis médical. Le rapport du 26 septembre 2022 apportera des éléments sur les conditions d'une généralisation du cannabis médical en France.

Membres du jury :

Président : DINE Thierry, PU-PH Pharmacie clinique, Faculté de pharmacie de Lille

Assesseurs : GRESSIER Bernard, PU-PH Pharmacologie, Faculté de pharmacie de Lille

Membre extérieur : PERDICARO Joseph, Docteur en pharmacie