



Système cannabinoïde et douleur : quelle place en thérapeutique ?



Rev Med Suisse 2008; 4: 1505-13

J. Desroches
P. Beaulieu

Julie Desroches
Département de pharmacologie
Faculté de médecine
Université de Montréal
Pr Pierre Beaulieu
Département de pharmacologie
et d'anesthésiologie
CHUM – Hôtel-Dieu
3840, rue St-Urbain
Montréal QC H2W 1T8
Canada

The cannabinoid system and pain : a new therapeutic avenue ?

Pain is relatively refractory to most of the current analgesics, emphasizing the importance of identifying novel pharmacological agents. Thus, modulation of the cannabinoid system is a new therapeutic approach. This could be performed at several levels. For endogenous cannabinoids, it would be a modulation of their synthesis, release, cellular uptake, metabolism or interactions with cannabinoid receptors. Many recent clinical studies investigating the role of cannabinoids in various pain syndromes demonstrated overall positive results. Nevertheless, cannabis and cannabinoids as analgesic agents have not been yet unequivocally established. Targeting preferentially peripheral cannabinoid receptors to avoid unwanted psychotropic effects is a new interesting avenue requiring further investigation.

La douleur est relativement réfractaire à de nombreux analgésiques, soulignant l'importance d'identifier de nouveaux agents pharmacologiques. Ainsi, la modulation du système cannabinoïde constitue une voie thérapeutique nouvelle. Cette modulation pourrait s'effectuer à plusieurs niveaux. Pour les cannabinoïdes endogènes, il s'agirait de moduler leur synthèse, libération, recapture, métabolisme ou interaction avec leurs récepteurs. Sur le plan clinique, les cannabinoïdes font l'objet de nombreuses études récentes dans divers syndromes douloureux avec des résultats globalement assez positifs. Néanmoins, la place du cannabis et de ses dérivés en thérapeutique n'est pas encore établie. Le fait de cibler préférentiellement les récepteurs cannabinoïdes périphériques afin d'éviter les effets délétères centraux du cannabis est une piste d'avenir.

INTRODUCTION

Les vertus de la plante *Cannabis sativa* sont connues depuis des siècles ; son utilisation dans la pharmacopée chinoise remontant à plus de 2000 ans avant J.-C. Ainsi, le cannabis a été recommandé au fil des siècles dans plusieurs usages, par exemple pour le traitement de la douleur, de l'asthme, de la dysenterie, des nausées et des vomissements ainsi que dans des cas de spasmes et de convulsions. Cependant, au début du XX^e siècle son emploi a été proscrit de la médecine occidentale par le législateur sur des bases non scientifiques.

Depuis ces quinze dernières années, les connaissances pharmacologiques du système cannabinoïde ont explosé avec l'identification de deux types de récepteurs cannabinoïdes, d'un système cannabinoïde endogène (ou endocannabinoïde) et de la mise en évidence du rôle essentiel de ce système dans la modulation neuronale.¹

De nombreuses études portant sur l'utilisation des cannabinoïdes en clinique ont suscité un intérêt marqué dans le domaine médical et les recherches sur le sujet ne cessent de réaliser d'énormes progrès au niveau de la compréhension du système cannabinoïde et de ses applications thérapeutiques possibles. Ainsi, une myriade d'études cliniques examinant l'efficacité et l'innocuité du cannabis dans le traitement des douleurs aiguës, inflammatoires et chroniques ont été réalisées récemment. Après une présentation du système cannabinoïde, nous aborderons les études récentes ayant porté sur l'utilisation du cannabis ou de ses dérivés dans le traitement de la douleur.

PHARMACOLOGIE DU SYSTÈME CANNABINOÏDE

Les récepteurs cannabinoïdes

Depuis l'identification du principal constituant psychoactif du cannabis, le delta-9-tétrahydrocannabinol (delta-9-THC)² et de plusieurs autres cannabinoïdes naturels (cannabinol, cannabidiol, cannabigérol, etc.), de nombreuses données suggèrent que le système cannabinoïde est impliqué dans la modulation de la douleur *via* l'activation de récepteurs couplés aux protéines G de type Gi/o (inhi-



bitrices), soit les récepteurs CB₁ et CB₂.³ Les récepteurs CB₁ sont principalement localisés au niveau du système nerveux central, et également le long des voies de la douleur (neurones afférents primaires et moelle épinière).^{4,5} Par ailleurs, l'expression des récepteurs CB₂ semble restreinte aux tissus périphériques occupant des fonctions immunitaires, bien qu'ils aient été également décelés dans le cerveau, les ganglions de la racine dorsale, la moelle épinière, les neurones sensitifs, la microglie et les tissus périphériques.⁶

Après activation, les récepteurs cannabinoïdes mettent en jeu des seconds messagers intracellulaires aboutissant à une inhibition de l'adénylate cyclase et de la production d'AMP cyclique, une activation de la voie des protéines kinases activées par des agents mitogènes (MAP kinases) et, pour le récepteur CB₁ uniquement, une ouverture des canaux potassiques et une inhibition de canaux calciques membranaires. Ces effets permettent une modulation de l'activité synaptique (voir ci-dessous).

Les cannabinoïdes endogènes

Par définition, un endocannabinoïde est une molécule endogène capable de se lier à un récepteur cannabinoïde et d'activer les voies de signalisation couplées à ce récepteur. Les deux principaux endocannabinoïdes sont l'anandamide, un agoniste des récepteurs CB₁, et le 2-arachidonyle glycérol (2-AG), un agoniste des récepteurs CB₁ et CB₂. Les endocannabinoïdes ne sont pas des neurotransmetteurs classiques; leur synthèse et leur métabolisme suggèrent plutôt un rôle comme neuromodulateurs puisqu'ils sont synthétisés «à la demande» et qu'ils ne sont pas stockés dans des vésicules synaptiques de par leur nature lipidique. De plus, les endocannabinoïdes agissent de façon rétrograde au niveau synaptique pour inhiber la libération de neurotransmetteurs tels que le glutamate, le GABA, la glycine, la noradrénaline, la sérotonine, l'acétylcholine et de nombreux neuropeptides.⁷

La synthèse, la relâche, l'action des endocannabinoïdes sur leurs récepteurs et leur hydrolyse sont résumées dans

la **figure 1**; diverses stratégies de modulation de leur activité y sont également indiquées.

Le cannabis et les cannabinoïdes de synthèse

Le cannabis existe sous plusieurs formes: marijuana (plante séchée), résine de cannabis (haschich) et huile de cannabis. Dans certains pays comme le Canada, l'utilisation de marijuana est autorisée à des fins médicales, les plants étant produits et délivrés par Santé Canada. La marijuana séchée distribuée a une teneur en THC de 12,5 ± 2%. A noter que l'inhalation de marijuana expose à de nombreux composés chimiques dont une soixantaine de dérivés de structure cannabinoïde (delta-8-THC, cannabinoïde, cannabidiol, cannabigérol, cannabichromène, etc.).

A côté de la plante entière, il existe dans certains pays plusieurs cannabinoïdes synthétiques disponibles dont les principaux sont le delta-9-THC ou un de ces dérivés synthétiques (**tableau 1**).

CANNABINOÏDES ET DOULEUR EN THÉRAPEUTIQUE

Introduction

Les récepteurs cannabinoïdes sont omniprésents à tous les niveaux des voies de la douleur. Ainsi, les cannabinoïdes endogènes et exogènes peuvent agir tant au niveau central que spinal et périphérique. De plus, les cannabinoïdes se sont révélés efficaces dans pratiquement l'ensemble des modèles animaux de douleur utilisés jusqu'à présent et ce, quelle que soit la voie d'administration employée. Les principales actions des cannabinoïdes sur l'organisme sont résumées dans le **tableau 2**.

Le système cannabinoïde est la cible de nombreuses études cliniques visant à évaluer son potentiel thérapeutique dans de nombreuses pathologies; par exemple un antagoniste des récepteurs cannabinoïdes CB₁, le rimonabant, vient d'être mis sur le marché dans le traitement de l'obésité. Néanmoins, seul le rôle analgésique des cannabinoïdes sera abordé dans cette section.

Tableau 1. Substances à bases de cannabinoïdes disponibles en thérapeutique dans certains pays dont le Canada

THC: delta-9-tétrahydrocannabinol; vap.: vaporisation; max.: maximum.

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

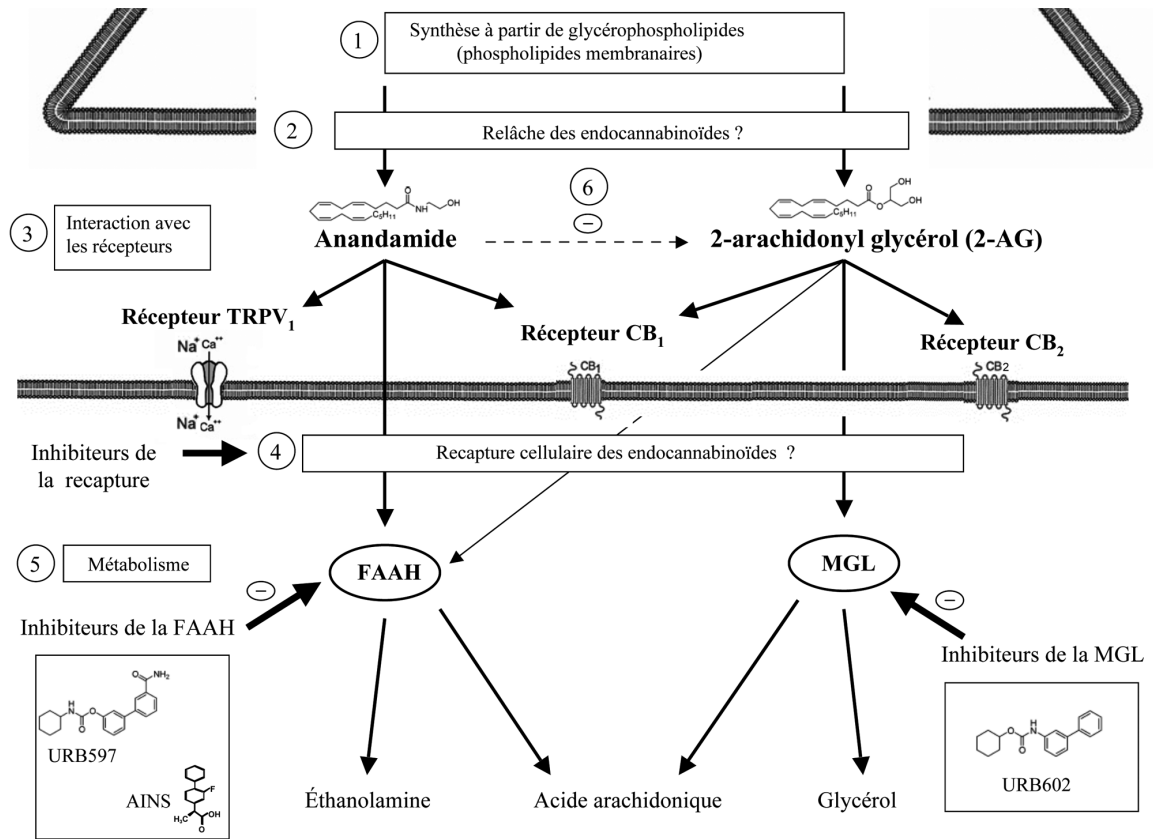


Figure 1. Le système endocannabinoïde : potentiel thérapeutique

La modulation pharmacologique du système cannabinoïde peut s'effectuer à plusieurs niveaux.

1. Tout d'abord, la synthèse «à la demande» des endocannabinoïdes à partir de phospholipides membranaires peut être régulée au niveau physiologique et sous certaines conditions pathologiques. Cependant, il n'existe actuellement aucun agent pharmacologique modulant sélectivement la synthèse des endocannabinoïdes. 2. Par la suite, la relâche des endocannabinoïdes serait réalisée par diffusion passive ou même possiblement facilitée par un transporteur membranaire encore inconnu qui serait localisé sur les neurones pré- et postsynaptiques. La relâche pourrait être modulée par le VDM11 et l'AM404, des inhibiteurs potentiels de la recapture de l'anandamide, mais ces mécanismes demeurent non élucidés. 3. Ensuite, plusieurs agents pharmacologiques ont été développés dans le but de moduler l'interaction des endocannabinoïdes avec les récepteurs cannabinoïdes CB₁ et CB₂, ainsi que les récepteurs TRPV₁ (ou récepteurs vanilloïdes dont la capsaïcine est un substrat) dans le cas précis de l'anandamide. En effet, le développement d'antagonistes sélectifs pour les récepteurs CB₁ (rimonabant (ou SR141716A) et AM251), CB₂ (SR14458 et AM630) et TRPV₁ (capsazépine) ainsi que l'invalidation de ces récepteurs ont permis aux scientifiques de mieux caractériser l'implication de ces récepteurs dans les effets analgésiques des endocannabinoïdes. 4. De plus, suite à l'interaction avec les récepteurs, les endocannabinoïdes seraient soumis à un phénomène de recapture cellulaire. En effet, il a été proposé que la recapture de l'anandamide soit bloquée par différents inhibiteurs (AM404, VDM11, UCM707, OMDM2) mais des données supplémentaires sont nécessaires à la compréhension de ce phénomène. 5. Le métabolisme des endocannabinoïdes est une étape très importante au niveau des possibilités thérapeutiques. Ainsi, l'hydrolyse de l'anandamide se réalise par l'intermédiaire d'une amidohydrolase des acides gras ou fatty acid amidohydrolase (FAAH) pour former de l'acide arachidonique et de l'éthanolamine. Le 2-AG est quant à lui hydrolysé en acide arachidonique et en glycérol principalement par une enzyme nommée monoacylglycérol lipase (MGL). Cependant, plusieurs évidences suggèrent que le 2-AG pourrait également être métabolisé par la FAAH. Par ailleurs, des inhibiteurs de la FAAH ont été développés tels que l'URB597, et des souris dont le gène codant pour la FAAH a été invalidé ont été développées. De plus, il a été démontré que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pouvaient également inhiber le métabolisme de l'anandamide qui est aussi métabolisé par la cyclooxygénase 2 (COX-2). Récemment, puisque le gène codant pour la MGL n'a pas encore été invalidé, des inhibiteurs sélectifs de la MGL ont été décrits tels que l'URB602. 6. Finalement, de nouvelles évidences suggèrent une profonde reconceptualisation du système cannabinoïde, puisqu'une étude récente a démontré que l'anandamide pouvait moduler la synthèse et le métabolisme du 2-AG. En effet, il a été démontré que l'élévation des concentrations d'anandamide suite à l'inhibition pharmacologique ou génétique de la FAAH pouvait interférer avec les niveaux, le métabolisme et les effets physiologiques du 2-AG via l'activation des récepteurs TRPV₁ dans le striatum.⁸ Ainsi, les auteurs ont émis l'hypothèse que les récepteurs CB₁ et TRPV₁ pouvaient interagir entre eux dans certaines régions du cerveau.

Etudes cliniques

Le recensement de l'ensemble des études cliniques consacrées au cannabis ou aux cannabinoïdes dans le traitement de la douleur a été réalisé grâce à une recherche bibliographique sur «PubMed» en utilisant les mots suivants : «cannabis, cannabinoïdes, pain, THC, dronabinol, nabilone, clinical trials». Certaines études cliniques déjà connues et des revues récentes de la littérature sur le sujet

ont aussi été consultées. De 1975 à nos jours, quarante-cinq études cliniques ont été retrouvées portant sur un total de 2095 patients. A noter l'importante étude publiée en 2003⁹ qui portait sur 630 patients, soit presque un tiers de l'ensemble des patients recrutés dans ces études consacrées aux cannabinoïdes et à la douleur. Par ailleurs, environ la moitié (vingt-deux) des études ont été publiées entre 2004 et aujourd'hui. Un article de revue récent¹⁰ a fait le point



Tableau 2. Effets des cannabinoïdes sur les différents systèmes

(Adapté de Guindon et Beaulieu, 2005¹).

Système nerveux central

- Euphorie – ivresse cannabique
- Perception sensorielle accrue
- Perturbation dans les performances intellectuelle et psychomotrice
- Désorientation temporo-spatiale
- Troubles de l'idéation
- Troubles de la mémoire
- Anomalie de la thermorégulation
- Troubles psychotiques
- Analgésie
- Propriétés antiémétiques
- Stimulation de l'appétit
- Propriétés anticonvulsivantes

Système cardiovasculaire

- Tachycardie
- Vasodilatation

Appareil respiratoire

- Bronchodilatation

Appareil oculaire

- Diminution de la pression intraoculaire

Autres systèmes

- Effets sur le système immunitaire
- Effets sur le système de reproduction
- Phénomène de tolérance après usage prolongé

sur l'utilisation du cannabis en thérapeutique pour le soulagement de la douleur. Les caractéristiques des études cliniques réalisées entre 2006 et 2008 sont présentées dans le **tableau 3**. Les effets secondaires fréquemment rencontrés lors de l'utilisation des dérivés cannabinoïdes sont une somnolence accrue, des troubles de l'humeur à type d'euphorie, une confusion, de l'anxiété, des altérations passagères des perceptions visuelles ou auditives, des rêves étranges ou des hallucinations. Les contre-indications à l'utilisation du cannabis en thérapeutique sont indiquées dans le **tableau 4**.

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

Douleurs aiguës

La douleur aiguë peut être causée par une infection, un traumatisme ou une procédure chirurgicale ou se rajouter à une douleur chronique. Son traitement nécessite une approche multimodale, c'est-à-dire que l'on doit associer plusieurs médicaments pour arriver à une meilleure analgésie; une diminution des effets secondaires de ces médicaments est alors possible. A côté du paracétamol, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des opioïdes, des anesthésiques locaux et, tout récemment, de molécules diverses (kétamine, anticonvulsivants: gabapentine, prégabaline), y a-t-il une place pour les dérivés cannabinoïdes dans le traitement de la douleur aiguë?

Chez le volontaire sain, deux études utilisant de la marijuana inhalée ont montré des effets modestes mais éventuellement significatifs à fortes doses dans le traitement de la douleur aiguë.¹⁰ Une action synergique entre la morphine (administrée i.v.) et le THC (par voie orale) a été observée également chez des volontaires, la morphine et le THC ne modifiant pas les scores de douleur par eux-mêmes.¹⁷

Dans la période postopératoire, quatre études sur l'efficacité des cannabinoïdes dans le traitement de la douleur, dont une datant de plus de vingt-cinq ans, ont été publiées jusqu'à présent, représentant un total de 202 patients.¹⁰ Globalement, les cannabinoïdes avaient des effets analgésiques absents à faible dose et modérés à dose moyenne. A fortes doses, une étude rapporte un effet anti-analgésique de la nabilone¹¹ et, une autre, un effet analgésique mais associé à des effets secondaires importants.¹⁴

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

Douleurs chroniques – douleurs neuropathiques

Le nombre d'essais cliniques et de témoignages était jusqu'en 2002 encore limité, impliquant moins de 200 patients au total dans des études cliniques et des cas cliniques rapportés. Ils ont tout de même fait l'objet d'une méta-analyse qualitative controversée; en effet malgré le peu de données disponibles, les auteurs ont émis des recommandations peu convaincantes.²⁶

Depuis, de nombreuses études ont été réalisées chez des patients souffrant de douleurs chroniques que l'on peut classer dans quatre groupes: douleurs neuropathiques (incluant douleurs associées au sida et lésions nerveuses traumatiques), douleurs associées à la sclérose en plaques, douleurs musculo-squelettiques et fibromyalgie.

Douleurs neuropathiques

Dans l'ensemble, les cannabinoïdes ont eu un effet analgésique modeste mais significatif souvent associé à des effets secondaires. Cependant, une étude de 2008 chez une centaine de patients comparant nabilone et dihydrocodéine a été négative pour le cannabinoïde²⁴ tandis qu'une autre étude de 2007 chez 125 patients utilisant des extraits de cannabis (THC: cannabidiol) par vaporisation buccale a été positive.²² La variété de patients recrutés et les différentes modalités de traitement utilisées imposent que des études futures soient ciblées sur un type bien précis de douleur neuropathique afin d'obtenir des groupes de patients plus homogènes pour évaluer adéquatement le rôle des cannabinoïdes dans le traitement de la douleur neuropathique.

Sclérose en plaques

Pratiquement toutes les études consacrées à l'utilisation des cannabinoïdes dans le traitement de la douleur et de la spasticité associées à la sclérose en plaques ont été positives d'une manière ou d'une autre. Par exemple, une étude de quinze semaines utilisant des extraits de cannabis, de THC ou un placebo chez 630 patients a montré que les



Tableau 3. Etudes cliniques utilisant des cannabinoïdes dans le traitement de la douleur dans la période 2006-2008

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



Tableau 3. (Suite)

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

Tableau 4. Contre-indications à l'utilisation du cannabis en thérapeutique

- Patients présentant une allergie connue ou soupçonnée aux cannabinoïdes
- Patients présentant une sévère insuffisance hépatique ou rénale
- Patients présentant une maladie cardiovasculaire grave, telle que cardiopathie ischémique, arythmie, hypertension mal maîtrisée ou insuffisance cardiaque grave
- Patients ayant des antécédents de schizophrénie ou de tout autre trouble psychotique
- Patients de moins de 18 ans
- Femmes en âge de procréer n'utilisant pas une méthode de contraception fiable et hommes voulant concevoir un enfant
- Femmes enceintes ou qui allaitent

scores de douleur et la spasticité rapportés par les patients étaient significativement différents entre les groupes, en faveur des cannabinoïdes.⁹ A noter que la grande majorité de ces études comportant un grand nombre de patients (pour un total d'environ 1000 patients, soit la moitié de toutes les études rapportées à ce jour sur les cannabinoïdes) ont utilisé des extraits de cannabis (THC: cannabidiol) par vaporisation.

Douleurs musculo-squelettiques

Il s'agit de deux études de 2006 portant sur des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et de douleurs musculo-squelettiques réfractaires.^{13,16} Les extraits de cannabis (THC: cannabidiol) et la nabilone ont eu des effets analgésiques significatifs par rapport au placebo (tableau 3).

Fibromyalgie

Une étude récente chez quarante patients atteints de fibromyalgie a montré que la nabilone a été efficace pour diminuer les scores de douleur par rapport à un placebo.²⁵

Bien sûr, il est possible que certains types de douleurs répondent mieux que d'autres aux cannabinoïdes mais deux problèmes restent à résoudre. Quel(s) cannabinoïde(s) ou combinaison de cannabinoïdes sera(en)t le plus efficace dans le traitement de la douleur et quelle serait la meilleure voie d'administration, sachant que la voie par

inhalation ne peut être sérieusement proposée en thérapeutique? Des essais cliniques bien adaptés sont nécessaires pour répondre à ces questions et pourraient ainsi bénéficier de la découverte d'un dérivé cannabinoïde possédant un profil thérapeutique satisfaisant (en particulier en ce qui concerne les effets secondaires psychotropes) et une biodisponibilité appropriée selon une voie d'administration adéquate.

CONCLUSION

La recherche sur les propriétés du cannabis dans le traitement de la douleur chez l'homme en est encore à son début malgré son utilisation depuis des millénaires et malgré les progrès récents dans la pharmacologie de ces substances. Une des difficultés sera de privilégier ou non des extraits complets de la plante ou un des nombreux principes actifs (principalement le delta-9-THC) contenus dans le cannabis. Les problèmes qui seront rencontrés dans ces essais cliniques sont ceux d'une formulation galénique et d'une voie d'administration adaptées. Il faudra également tenter de dissocier les effets analgésiques potentiels du cannabis de ses effets secondaires. Les résultats des diverses études en cours de part le monde sont très attendus et seront importants pour élucider la place que prendront les cannabinoïdes dans l'arsenal thérapeutique contre la douleur. ■

Implications pratiques

- La place des dérivés cannabinoïdes dans le traitement de la douleur aiguë est encore mal appréciée
- Les cannabinoïdes possèdent des propriétés analgésiques modestes mais significatives en cas de douleurs chroniques
- Le traitement de la douleur chronique par des dérivés cannabinoïdes a fait l'objet de recommandations pratiques (Clark AJ, et coll. Guidelines for the use of cannabinoid compounds in chronic pain. *Pain Res Manag* 2005;10(Suppl. A):44A-6A).



Bibliographie

- 1 Guindon J, Beaulieu P. Pharmacologie des cannabinoïdes. Dans Pharmacologie de la douleur. Les Presses de l'Université de Montréal: Ed. P. Beaulieu, 2005:129-69.
- 2 Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc* 1964;86:1646-7.
- 3 Pertwee RG. The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: An overview. *Int J Obes* 2006;30(Suppl. 1): S13-8.
- 4 Agarwal N, Pacher P, Tegeder I, et al. Cannabinoids mediate analgesia largely via peripheral type 1 cannabinoid receptors in nociceptors. *Nat Neurosci* 2007;10: 870-9.
- 5 * Lever IJ, Rice AS. Cannabinoids and pain. *Handb Exp Pharmacol* 2007;177:265-306.
- 6 Jhaveri MD, Sagar DR, Elmes SJ, et al. Cannabinoid CB2 receptor-mediated anti-nociception in models of acute and chronic pain. *Mol Neurobiol* 2007;36:26-35.
- 7 Venance L, Maldonado R, Manzoni O. Le système endocannabinoïde central. *Medecine/Sciences* 2004;20: 45-53.
- 8 Maccarrone M, Rossi S, Bari M, et al. Anandamide inhibits metabolism and physiological actions of 2-arachidonoylglycerol in the striatum. *Nat Neuroscience* 2008;11:152-9.
- 9 * Zajicek J, Fox P, Sanders H, et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): Multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362:1517-26.
- 10 Beaulieu P, Ware M. Reassessment of the role of cannabinoids in the management of pain and other symptoms. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007;20:473-7.
- 11 Beaulieu P. Effects of nabilone, a synthetic cannabinoid, on postoperative pain. *Can J Anesth* 2006;53:769-75.
- 12 Berlach DM, Shir Y, Ware M. Experience with the synthetic cannabinoid nabilone in chronic noncancer pain. *Pain Med* 2006;7:25-9.
- 13 * Blake DR, Robson P, Ho M, et al. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006;45:50-2.
- 14 Holdcroft A, Maze M, Doré C, et al. A multicenter dose-escalation study of the analgesic and adverse effects of an oral cannabis extract (Cannador) for postoperative pain management. *Anesthesiology* 2006;104:1040-6.
- 15 Ko GD, Wine WA, Tumarkin EJ. Treating neuropathic pain in multiple sclerosis (MS) patients. *Practical pain management* 2006:35-47.
- 16 Pinsger M, Schimetta W, Volc D, et al. Benefits of an add-on treatment with the synthetic cannabinomimetic nabilone on patients with chronic pain – a randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr* 2006;118: 327-35.
- 17 Roberts JD, Gennings C, Shih M. Synergistic affective analgesic interaction between delta-9-tetrahydrocannabinol and morphine. *Eur J Pharmacol* 2006;530: 54-8.
- 18 Wade DT, Makela PM, House H, et al. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006;12:639-45.
- 19 Wissel J, Haydn T, Muller J, et al. Low dose treatment with the synthetic cannabinoid nabilone significantly reduces spasticity-related pain: A double-blind placebo-controlled cross-over trial. *J Neurol* 2006;253: 1337-41.
- 20 * Abrams DI, Jay CA, Shade SB, et al. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: A randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2007;68: 515-21.
- 21 Hagenbach U, Luz S, Ghafoor N, et al. The treatment of spasticity with delta9-tetrahydrocannabinol in persons with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2007;45: 551-62.
- 22 Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B, et al. Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: A randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2007;133:210-20.
- 23 Wallace M, Schulteis G, Hampton Atkinson J, et al. Dose-dependant effects of smoked cannabis on capsaicin-induced pain and hyperalgesia in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2007;107:785-96.
- 24 Frank B, Serpell MG, Hughes J, et al. Comparison of analgesic effects and patient tolerability of nabilone and dihydrocodeine for chronic neuropathic pain: Randomised, crossover, double blind study. *BMJ* 2008;336: 199-201.
- 25 Skrabek RQ, Galimova L, Ethans K, Perry D. Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. *J Pain* 2008;9:164-73.
- 26 Campbell FA, Tramer MR, Carroll D, et al. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *BMJ* 2001;323:13-6.

* à lire

** à lire absolument