

La marijuana au fil du temps – II

la reprise du combat

par *Andrée Néron*

La situation actuelle

Les instances gouvernementales canadiennes reconnaissent les bienfaits possibles des cannabinoïdes et, à l'instar de certains gouvernements étrangers, cautionnent l'idée que la marijuana puisse posséder des vertus thérapeutiques. Comme on l'a mentionné dans la première partie de cet article (parue dans le numéro de décembre du *Médecin du Québec*), elles encouragent la recherche sous toutes ses formes afin d'établir officiellement les qualités particulières de la marijuana et des autres cannabinoïdes. Les allégations quant à leurs qualités thérapeutiques sont, à ce jour, étayées par des observations empiriques ou des essais portant sur les deux molécules officiellement homologuées, le principe actif étant uniquement le THC. Selon la documentation scientifique révisée, il n'existe pas d'essai clinique récent portant sur l'innocuité et l'efficacité de la marijuana consommée par inhalation.

Les principaux bienfaits de la marijuana

Nausées et vomissements
(mécanisme d'action hypothétique :
effet antagoniste sur les récepteurs 5-HT₃)

Dès les années 70, on a constaté que le THC synthétique s'est avéré particulièrement efficace pour soulager les nausées et les vomissements associés à la chimiothérapie. Le médicament n'a pas démontré de polarisation pour une néoplasie ou une association émétisante particulière. Différents essais ont permis d'établir sa valeur thérapeutique ;

M^{me} Andrée Néron, B. Pharm. D.P.H., est membre du département de pharmacie du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke. Elle exerce ses activités cliniques au sein de l'équipe des soins palliatifs et à la clinique de la douleur. Elle est clinicienne associée à la faculté de pharmacie de l'Université de Montréal.

il s'est révélé aussi efficace, sinon plus efficace, que la prochlorpérazine (Stemetil®), la chlorpromazine (Largactil®), l'halopéridol (Haldol^{MD}), la dompéridone (Motilium®) et le métoclopramide (Reglan®, Maxeran®).

Une revue récente de la documentation scientifique publiée de 1975 à 1996, portant sur 30 études contrôlées, à répartition aléatoire, menées chez 1366 patients, permet à Tramèr et à ses collaborateurs de reconnaître à nouveau l'efficacité des cannabinoïdes pour soulager les nausées et les vomissements (les molécules autorisées par le protocole étaient la nabilone, administrée à une dose moyenne de 4 mg par jour, et le dronabinol, administré à une dose allant de 10 mg/m² deux fois par jour à 15 mg/m² six fois par jour¹. En association avec la prochlorpérazine, le dronabinol s'est avéré comparable à de fortes doses de métoclopramide ajoutées à de la dexaméthasone ; par contre, le médicament seul est moins efficace que le métoclopramide à fortes doses. L'agent s'est révélé peu efficace pour soulager les vomissements déclenchés par un traitement comportant du cisplatine. Enfin, on ne connaît pas d'étude comparant le dronabinol ou la nabilone aux antagonistes des récepteurs 5-HT₃. Le THC synthétique peut constituer une bonne option thérapeutique en présence de nausées et de vomissements réfractaires, mais il faut signaler que les personnes âgées ou affaiblies sont très vulnérables aux effets de cette substance sur le système nerveux central (à la dose pharmacologique du principe actif isolé)^{2,3}.

On possède très peu de données provenant d'études sur les effets des cigarettes de marijuana. Les protocoles d'alors n'avaient pas la rigueur des protocoles d'aujourd'hui et les études sont difficiles à interpréter. Elles comportent plusieurs faiblesses, comme le fait que les sujets avaient l'autorisation de fumer, qu'on utilisait une substance illégale, qu'on avait enrôlé des sujets qui avaient déjà fumé et d'autres qui ne l'avaient jamais fait, sans égard à leur consommation de cannabis (biais subjectif positif ou négatif)³⁻⁵.

Pour un chercheur, le comportement d'un fumeur lors d'un tel essai est une variable difficile à contrôler (volume fumé, temps de rétention de la substance inhalée [*breath-holding*]). Le fumeur de longue date peut adapter la dose pour obtenir l'effet psychologique escompté tout en évitant la surdose et en réduisant les effets indésirables. Le volume de fumée inhalée varie pendant la consommation active ; il tend à être plus élevé au début et diminue jusqu'au plus bas niveau à la fin de la consommation. Pendant l'utilisation, au fur et à mesure que le joint se consume, la concentration de THC dans la partie restante augmente^{6,7}. Un consommateur novice est plus susceptible d'absorber une surdose ou une dose insuffisante. Le chercheur qui essaie de déterminer la dose lors d'un essai pharmacologique sur la marijuana consommée par inhalation ne peut évaluer que de façon très approximative la dose réellement délivrée.

Syndrome de perte pondérale : VIH et cancer (mécanisme d'action inconnu)

On ne retrace à cet égard aucune étude sur la marijuana consommée sous forme de cigarettes. Les données disponibles s'appliquent au dronabinol et à la nabilone. Les chercheurs ont pu constater comme bienfaits une stimulation de l'appétit (le début d'action se situe entre deux et quatre semaines), mais les résultats concernant le gain de poids ne sont pas statistiquement significatifs. Bien que l'on observe une amélioration de l'humeur, une diminution des nausées et une amélioration globale de la qualité de vie (la signification de ce terme est toutefois matière à débat), précisons que, chez les personnes séropositives (VIH), aucune substance connue jusqu'à présent, sauf l'hormone de croissance peut-être, n'a pu se révéler efficace pour augmenter substantiellement la masse corporelle cellulaire^{2-4,8,9}. Aucune étude n'a établi, par ailleurs, que la prise de poids pouvait modifier le risque de mortalité.

Sclérose en plaques (mécanisme d'action : augmentation de l'activité du GABA et inhibition du glutamate ; atténuation des réflexes polysynaptiques, diminution de la conduction neuronale, blocage de la transmission neuromusculaire, diminution de la propagation du potentiel d'action dans les muscles squelettiques)

Mechoulam a récemment signalé qu'environ 1 % des malades atteints de sclérose en plaques consomment du cannabis afin d'apaiser leurs symptômes de spasticité et de douleur^{4,10}. Certains rapports de cas ou essais cliniques me-

nés chez un petit nombre de malades font état de résultats tour à tour positifs et équivoques quant à l'efficacité de la marijuana consommée sous forme de cigarettes ou des cannabinoïdes synthétiques^{3,4,10-14}. À titre d'exemple, prenons la publication récente d'un article relatant l'expérience d'un homme atteint de nystagmus pendulaire ayant fumé du cannabis. Chez ce malade, on a pu mesurer la diminution clinique impressionnante de l'oscillopsie (on n'a noté aucune amélioration avec la nabilone, le THC, le baclofène, le clonazépam ou la gabapentine)¹⁵.

Il n'existe pas d'étude rigoureuse (à répartition aléatoire, croisée ou à double insu) sur la sclérose en plaques. Toutefois, Consroe et ses collaborateurs font état d'un rapport d'enquête fort intéressant (il a évidemment ses limites) pouvant servir de prélude à de nouvelles recherches. L'analyse statistique de leur travail auprès de 112 patients des États-Unis et du Royaume-Uni fait ressortir que plus de 70 % des répondants ont ressenti après consommation de cannabis une réduction des symptômes suivants : spasticité (au repos et à la mobilisation), douleur chronique touchant les extrémités (particulièrement les jambes), phénomènes paroxystiques aigus (névralgie du trijumeau, engourdissement, paresthésie) et tremblements¹⁶. On ne retrace aucune étude comparant les cannabinoïdes aux traitements traditionnels utilisés pour soulager ces symptômes ; ce que l'on sait, par contre, c'est que l'approche médicale classique arrive difficilement à contenir les phénomènes douloureux soutenus ou paroxystiques et les tremblements.

Épilepsie (mécanisme d'action hypothétique, indépendant des récepteurs des cannabinoïdes : diminution de l'expansion des signaux menant aux crises généralisées, élévation du seuil épileptique à convergence limbique)

Quelques rapports de cas empiriques sont singulièrement saisissants (y compris le cas de Terrence Parker, précurseur des modifications de la réglementation canadienne). Chez des personnes qui fumaient de la marijuana afin de diminuer la fréquence des crises, l'arrêt du cannabis a donné lieu à des récurrences des convulsions ; la reprise du traitement a donné des résultats concluants et ces derniers ont été reproductibles (le cannabidiol pourrait donc être responsable de l'effet clinique)^{3,10,11,17}.

Analgésie

De la neurobiologie animale à l'étude chez l'humain, ce champ thérapeutique est sans doute celui qui anime le plus

les discussions de corridor. Du XIX^e siècle à notre époque, la documentation scientifique regorge de rapports de cas sur l'effet antalgique de la marijuana (quelques rapports expérimentaux sont contradictoires)^{12,18}. Plusieurs petites études menées chez l'humain ont confirmé l'utilité du THC synthétique même si elles ne rendent pas compte fidèlement de l'effet global du cannabis (névralgie, névralgie du trijumeau, douleur fantôme, neuropathie, dysménorrhée, migraine, etc.)^{19,20}.

Deux études contrôlées (conduites par le même auteur) ont comparé le THC à la codéine et à un placebo chez des personnes atteintes de néoplasie³⁴ et souffrant de douleurs constantes d'intensité moyenne (dose unique). Sur le plan de l'analgésie, le THC s'est révélé supérieur au placebo (différence statistiquement significative avec 20 mg de THC et 120 mg de codéine) et comparable à la codéine (10 mg de THC = 60 mg de codéine ; 20 mg de THC = 120 mg de codéine). Malheureusement, de telles doses de THC (20 mg) ont provoqué des réactions indésirables centrales (sommolence, étourdissements, ataxie, diplopie, anxiété extrême, dépersonnalisation)²⁰. Les principaux biais de ces études ont été les suivants : les participants n'ont pas été renseignés sur la possibilité de recevoir un placebo (biais positif), le type de douleur n'a été ni documenté, ni objectif, et les observations n'ont porté que sur l'administration d'une dose unique.

La nabilone s'est révélée efficace contre la douleur neurogène lorsqu'elle était administrée à des doses allant de 0,25 à 10 mg⁴. Cette étude manque toutefois de rigueur, puisqu'elle ne comportait pas de groupe témoin. De plus, les 60 patients enrôlés souffraient de syndromes douloureux graves mais de nature diverse. Il est donc difficile de tirer de cet article des conclusions valables, bien que le médicament ait procuré un soulagement de la douleur chez 30 % des sujets²¹.

Dans un journal médical paru récemment, Campbell et ses collaborateurs stipulent qu'une utilisation élargie des cannabinoïdes en pratique clinique est prématurée et déconseillée pour soulager les douleurs postopératoires (leur conclusion se fonde sur une seule étude)²². Cette publication a été vertement critiquée pour plusieurs raisons : il ne s'agit pas d'une étude nouvelle, mais d'une revue de la documentation scientifique des années 70 à 90 ; le nombre de patients observés n'est pas très élevé (222 au total, mais, dans la présentation des résultats, les chiffres ne concordent pas) ; les douleurs sont classées en trois catégories : cancéreuses, postopératoires et non cancéreuses, mais par-

fois, on ne fait état que d'un seul sujet étudié ; les préparations utilisées comprennent différents cannabinoïdes, administrés par différentes voies ; aucune étude n'utilise le cannabis. (Ces données sont tirées des réponses électroniques envoyées au rédacteur : www.bmj.com/cgi/eletters/323/7303/)

Les effets délétères de la marijuana (appareil respiratoire et système immunitaire)

Le dossier de toxicité de la marijuana est bien établi. En tant que drogue, consommée seule, son indice thérapeutique est des plus élevés, soit de 40 000 :1, et aucun cas de surdose n'a été signalé^{3,23}. Les effets pulmonaires possibles de la consommation de marijuana par inhalation sont connus mais peu documentés. Le cannabis peut engendrer des symptômes respiratoires similaires à ceux qui sont notés chez les fumeurs de tabac (toux, respiration sifflante, production de mucus)²⁴⁻²⁶. Cependant, l'utilisateur devrait consommer quatre ou cinq joints par jour, pendant 30 ans, avant qu'une maladie obstructive patente ne s'installe.

Par ailleurs, le risque d'apparition d'une néoplasie (par le benz- α -pyrène ou les hydrocarbures) de l'arbre bronchique supérieur (larynx, oropharynx) a été décrit par un rapport de cas en séries²⁴⁻²⁶. Une enquête californienne menée auprès d'une population de 64 855 personnes (de 1979 à 1985), et dont le suivi a été de 8,6 ans (de 1985 à 1993) n'a pas permis de confirmer ce risque²⁷. Comparativement au tabac, la marijuana provoquerait moins d'atteintes de l'arbre respiratoire (phagocytose, chaîne respiratoire alvéolaire, macrophages alvéolaires)²⁴.

Les substances qui pourraient être nuisibles pour le système immunitaire sont les constituants endogènes de la plante (cannabinoïdes, gaz de pyrolyse, goudron, monoxyde de carbone, hydrocarbures polycycliques aromatiques, benz- α -pyrène), les contaminants exogènes naturels (les champignons et leurs métabolites) et synthétiques (pesticides et impuretés)²⁸. Les spores viables (notamment d'*Aspergillus*) et les bactéries pathogènes, dont *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Streptococcus* du groupe D, *Bacillus* et *Salmonella* représentent sans doute la plus grande menace pour une personne dont l'immunité est compromise^{24,29-34}.

Plusieurs investigateurs ont examiné différents systèmes d'évaporation afin d'éliminer les contaminants et d'isoler les cannabinoïdes dans les vapeurs inhalées. Il ressort clairement de ces études que par vaporisation de marijuana, les poumons pourraient recevoir de fortes doses de THC exemptes de goudron et d'autres carcinogènes potentiels.

Toutefois, le joint de cannabis s'est avéré aussi efficace que tout autre dispositif examiné (malheureusement, le THC liposoluble est en partie filtré, incitant l'utilisateur à augmenter le nombre d'inhalations pour compenser la perte), y compris les pipes (*water pipe*) produisant un ratio favorable THC : autres substances^{3,6}. En attendant que d'autres systèmes d'inhalation ou d'insufflation plus performants soient mis au point, le seul moyen de réduire les divers toxiques est d'utiliser un produit plus concentré³⁵.

NOTRE DISCUSSION POURRAIT d'entrée de jeu relancer le débat. La brèche est ouverte, et force est de constater que les cannabinoïdes ont une place dans la pratique clinique, certes, mais qu'il reste à bien en établir les indications.

À l'heure actuelle, hormis les contextes des exemptions accordées en vertu de la loi et de la recherche, la culture et la possession de marijuana sont illégales et passibles d'une amende et d'une peine carcérale (environ 600 000 Canadiens ont un casier judiciaire à cet égard ; aux États-Unis, on dénombre 700 000 arrestations par année ayant pour seule cause la possession de cannabis). Plusieurs groupes militent en faveur de sa légalisation, pas toujours pour les bons motifs (utilisation à but récréatif).

L'expérience « pratique » à l'échelle clinique (pour peu qu'elle soit pertinente) nous montre que certains malades et praticiens ont la vive « impression » que la marijuana est plus efficace que le THC synthétique isolé (mais qu'est-il donc arrivé aux 292 personnes bénéficiant d'une exemption en vertu de la loi et à celles qui fréquentent les clubs Compassion ouverts dans les principales provinces canadiennes?). Les initiatives politiques influencées par des éléments factuels (le cas de

Terrence Parker) se butent à une certaine réserve des corporations médicales, et le malaise est grand (étonnamment, la conviction du monde médical va à contre-courant). L'esprit scientifique proteste *in petto* et entre en conflit avec sa propre logique. Dans le contexte actuel, il n'est pas facile pour le professionnel de rester objectif et d'être permissif face au malade (pourtant, les vertus analgésiques et anti-émétiques du cannabis sont, quant à elles, incontestables) qui décide ou non de confier la vraie raison de sa consommation; la vérité appartient au malade, et la décision de le croire relève de la conscience de l'intervenant (éthique professionnelle).

D'un point de vue scientifique, il reste à apporter la preuve irréfutable de l'utilité clinique de la marijuana (concrètement, ses bienfaits sont éprouvés par les malades), même si, d'office, plusieurs semblent convaincus... Plus que tout autre milieu, le monde de la santé doit se dissocier du débat social pour comprendre qu'au-delà de la substance et de son odyssée, toute une nouvelle pharmacothérapie est en voie d'élaboration.

Pouvez-vous aider Éric ? ☞

112 Bibliographie

1. Tramèr MR, Carroll D, Campbell FA, et al. Cannabinoids for the control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ* 2001 ; 323 (7303) : 16-21.
2. Lamoureux E, Néron A, Nutini AM. Les usages médicaux de la marijuana. *Principe Actif: Bulletin d'information pharmaceutique du CHUM* 1998 ; 12 (2) : 1-7.
3. Gurley RJ, Aranow R, Katz M. Medicinal marijuana: a comprehensive review. *J Psychoactive Drugs* 1998 ; 30 (2) : 137-47.
4. Williamson EM, Evans FJ. Cannabinoids in clinical practice. *Drugs* 2000 ; 60 : 1303-14.
5. Vinciguerra V, Moore T, Brennan D. Inhalation marijuana as an antiemetic for cancer chemotherapy. *NY State J Med* 1988 ; 88 : 525-7.
6. Russo E. Cannabis for migraine treatment : the once and future prescription? An historical and scientific review. *Pain* 1998 ; 76 : 3-8.
7. Azorlosa JL, Greenwald MK, Stitzer ML. Marijuana smoking: effects of varying puff volume and breathhold duration. *J Pharmacol Exp Ther* 1995 ; 272 : 560-9.
8. Beal JE, Olsen R, Laudenstein L, et al. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage* 1995 ; 10 : 89-97.
9. Beal JE, Olson R, Lefkowitz, et al. Long-term efficacy and safety of delta-9-tetrahydrocannabinol for acquired immunodeficiency syndrome-associated anorexia. *J Pain Symptom Manage* 1997 ; 14 : 7-14.
10. Mechoulam R, Ben-Shabat S. From gan-zi-gun-nu to anandamide and 2-arachidonoylglycerol: the ongoing story of cannabis. *Nat Prod Rep* 1999 ; 16 : 131-43.
11. Mechoulam R, Hanus L. The cannabinoids: an overview. Therapeutic implications in vomiting and nausea after cancer chemotherapy, in appetite promotion, in multiple sclerosis and in neuroprotection. *Pain Res Manage* 2001 ; 6 (2) : 67-73.
12. Consroe P. Brain cannabinoid systems as targets for the therapy of neurological disorders. *Neurobiol Dis* 1998 ; 5 : 534-51.
13. Brenneisen R, Egli A, Elsohly MA, et al. The effect of orally and rectally administered (Δ^9 -tetrahydrocannabinol on spasticity: a pilot study with 2 patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996 ; 34 : 446-52.
14. Meinck HM, Schönle PW, Conrad B. Effect of cannabinoids on spasticity and ataxia in multiple sclerosis. *J Neurol* 1989 ; 236 : 120-2.
15. Schon F, Hart PE, Hodgson TL, et al. Suppression of pendular nystagmus by cannabis in a patient with multiple sclerosis. *Neurology* 1999 ; 53 : 2209-10.
16. Consroe P, Musty R, Rein J, et al. The perceived effects of smoked cannabis on patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol* 1997 ; 38 : 44-8.
17. Mechoulam R, Fride E, Di Marzo V. Endocannabinoids. *Eur J Pharmacol* 1998 ; 359 : 1-18.
18. Martin BR, Lichtman AH. Cannabinoid transmission and pain perception. *Neurobiol Dis* 1998 ; 5 : 447-61.
19. Holdcroft A, Smith M, Jacklin A, et al. Pain relief with oral cannabinoids in familial mediterranean fever. *Anaesthesia* 1997 ; 52 : 483-8.
20. Noyes R, Brunk F, Avery DH, et al. The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. *Clin Pharmacol Ther* 1975 ; 18 : 84-9.
21. Notcutt WG, Price M, Chapman G. Clinical experience with nabylone for chronic pain. *Pharm Sci* 1997 ; 3 : 551-5.
22. Campbell FA, Tramèr 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 (7303) : 13-6.
23. Lemberger L. Potential therapeutic usefulness of marijuana. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1980 ; 20 : 151-72.
24. Hollister LE. Health aspects of cannabis. *Pharmacol Rev* 1986 ; 38 (1) : 1-20
25. Van Hoozen BE, Cross CE. Marijuana. Respiratory tract effects. *Clin Rev Allergy Immunol* 1997 ; 15 (3) : 243-69.
26. Gieringer D. Why marijuana smoke harm reduction? *MAPS* 1996 ; 6 (3) : 6 pages.
27. Sidney S, Quesenberry CP, Friedman GD, et al. Marijuana use and cancer incidence (California, United States). *Cancer Cause Control* 1997 ; 8 (5) : 722-8.
28. Wu TC, Tashkin DP, Djahed B, et al. Pulmonary hazards of smoking marijuana as compared with tobacco. *N Engl J Med* 1988 ; 318 : 347-51.
29. Grinspoon L. Medical marijuana in a time of prohibition. *International J Drug Policy* 1999 ; avril (adresse Internet : <http://www.my.marijuana.com/medmari.php3>).
30. McPartland JM, Pruitt PL. Medical marijuana and its use by the immunocompromised. *Altern Ther Health Med* 1997 ; 3 (3) : 39-45.
31. Ungerleider JT, Andrysiak T, Tashkin DP, et al. Contamination of marijuana cigarettes with pathogenic bacteria. *Cancer Treat Rep* 1982 ; 66 : 589-90.
32. Taylor DN, Wachsmuth IK, Shangkuan YH, et al. Salmonellosis associated with marijuana: a multistate outbreak traced by plasmid fingerprinting. *N Engl J Med* 1982 ; 306 : 1249-54.
33. Llamas R, Hart R, Schneider NS. Allergic bronchopulmonary aspergillosis associated with smoking moldy marijuana. *Chest* 1978 ; 73 (6) : 871-2.
34. Fleisher M, Winawer SJ, Zauber AG. Aspergillosis and marijuana [letter]. *Ann Intern Med* 1991 ; 115 : 578-9.
35. Gieringer D. Marijuana water pipe and vaporizer study. *MAPS* 1996 (article révisé en février 2000) ; 6 (3) : 6 pages.