

## La marijuana au fil du temps – I la reprise du combat

par **Andrée Néron**

**É**RIC, 29 ANS, EST SÉROPOSITIF pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) depuis une décennie. Depuis trois ans, sa maladie est devenue symptomatique et il doit prendre des antirétroviraux. Malgré une bonne observance du traitement (il prend environ 95 % des doses prescrites), la réponse n'est pas optimale (inexorablement, le nombre de CD 4 diminue et la charge virale augmente graduellement).

Éric se porte moins bien ; il y a deux mois, il a souffert d'une pneumonie à *Pneumocystis carinii*. Depuis quelque temps, il ressent également une douleur aux membres inférieurs. Il la décrit comme une sensation de brûlure et d'élançements dans le bas des jambes, et d'engourdissements et de picotements aux pieds. De temps à autre, il souffre de douleurs paroxystiques se manifestant sous la forme de chocs électriques ; elles sont fugaces, mais laissent Éric épuisé. Il dit que son médecin lui a expliqué que le virus avait touché ses petits nerfs. Pour le soulager, il lui a prescrit, dit-il, « toutes sortes de comprimés, entre autres de ces pilules que l'on utilise pour les épileptiques ». Ce traitement est peu satisfaisant, et le soulagement est partiel. Mais malgré tout, Éric reste stoïque et essaie d'apprendre à apprivoiser son mal.

Quelques essais de traitements antirétroviraux ayant échoué et après discussion avec son médecin, Éric accepte de se soumettre à un traitement dit de « sauvetage ». La nouvelle association mé-

dicamenteuse se compose ainsi :

- 800 mg d'indinavir (Crixivan®), deux fois par jour, par voie orale ;
- 200 mg de ritonavir (Norvir®), deux fois par jour, par voie orale ;
- 200 mg de névirapine (Viramune®) par voie orale, une fois par jour, pendant 14 jours, et 200 mg par voie orale, deux fois par jour, par la suite ;
- 150 mg/comprimé de lamivudine avec 300 mg/comprimé de zidovudine (Combivir®), un comprimé par voie orale, deux fois par jour.

Il prend également les médicaments suivants :

- 160 mg de triméthoprimé/800 mg de sulfaméthoxazole (Septra® DS), un comprimé par voie orale, une fois par jour (depuis deux mois) ;
- 0,25 mg de clonazépam (Rivotril®) par voie orale, au coucher (depuis deux mois) ;
- 300 mg de gabapentine (Neurontin<sup>MC</sup>) par voie orale, trois fois par jour (depuis deux mois : Éric ne tolère pas les majorations de dose) ;
- 15 mg de morphine à libération prolongée (M Eslon®) par voie orale, deux fois par jour.

Après avoir suivi pendant quelques jours ce nouveau traitement, Éric subit plusieurs accès de nausées et de vomissements violents, qu'il qualifie d'insoutenable ; il est anéanti et prêt à abandonner toute forme de traitement. Un de ses bons amis lui propose de venir fumer « un joint » avec lui, histoire d'oublier un

peu. Éric n'est pas très porté sur ce genre de délinquance, il n'aime pas se mettre hors la loi, mais il se souvient d'avoir vu un reportage à la télévision où il était question des différents attributs de la marijuana. Il accepte donc, pour la forme, de fumer avec son copain. Après tout, une fois n'est pas coutume, se dit-il. D'ailleurs, il lui était déjà arrivé à l'époque de fumer un joint de temps en temps. Rien de plus qu'un moment de détente, sans histoire, sans conséquences, et surtout, sans lendemain. « Alors, pourquoi pas ? »

Un joint en entraînant un autre... au fil des jours, Éric remarque que non seulement ses nausées se dissipent (malgré le fait qu'il continue à prendre ses antirétroviraux), mais que la douleur dans ses jambes a disparu.

Pour lui, ces résultats relèvent de la magie, et il en parle à son médecin : « J'ai trouvé sur le site du gouvernement un formulaire à faire remplir, ce qui me permettrait de fumer légalement un joint pour apaiser mes malaises. Pouvez-vous m'aider, docteur ? »

### Un peu d'histoire... on autorise et on interdit

L'histoire de la marijuana (ou marihuana) est certes intéressante, mais n'a rien en elle-même de bien original. Son aventure à travers les âges – 5000 ans – ressemble singulièrement au parcours historique des opiacés

M<sup>me</sup> 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 de soins palliatifs et à la clinique de la douleur. Elle est clinicienne associée à la faculté de pharmacie de l'Université de Montréal.

(qu'on consomme depuis 7000 ans), son emploi ayant été tour à tour loué et fustigé.

Les informations transmises par la tradition orale remontent à 3 000 ans avant Jésus-Christ, au temps du règne de l'empereur chinois Shêng-nung. Certains pensent qu'à l'origine, la plante serait apparue en Chine ou en Asie centrale, mais on en retrouve les premières traces écrites dans un recueil chinois, appelé Pên-tsoo-Ching, datant du II<sup>e</sup> siècle après Jésus-Christ.

Dès lors, on a attribué à cette plante (le cannabis), qui pouvait aussi être tisée, des propriétés médicinales et psychotropes (elle faisait voir le diable). À partir de la Chine, l'usage se répand en Inde et au Moyen-Orient, puis en Grèce, où Dioscoride et Galien (deux médecins grecs) en explorent les utilisations thérapeutiques.

La substance traverse le temps, et on la retrouve en Nouvelle-Angleterre en 1629, où on l'utilise comme matière textile. Au XIX<sup>e</sup> siècle, O'Shaughnessy rédige un traité sur les vertus de la plante. Après des recherches poussées, il conclut que le cannabis a des propriétés médicinales. Bientôt, la vague gagne l'Europe et l'Amérique; certains médecins commencent à reconnaître les propriétés analgésiques de cette plante et consignent dans les recueils ses effets thérapeutiques. Hobart Hare (1892) et Horatio Wood (1886) soulignent l'efficacité remarquable du cannabis en cas d'algie secondaire d'une lésion nerveuse, bien qu'il soulage également une douleur somatique<sup>1-8</sup>.

Hormis ses propriétés psychotropes, qui incitent à un usage récréatif (les grands poètes de jadis ne s'en privaient pas), la plante, très populaire, possède aussi des propriétés analgésiques, anticonvulsivantes et myorelaxantes; on l'emploie couramment pour prévenir

ou pour supprimer les migraines. La reine Victoria en faisait usage afin de calmer la douleur de ses crises de migraine et de combattre des accès de dysménorrhée. À la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, les contemporains du très célèbre Weir Mitchell (1874) utiliseront le cannabis à des fins médicales, tout comme le fera Sir William Osler au début du XX<sup>e</sup> siècle. Avec ce nouveau siècle, dans la pensée de l'élite politique se glisse insidieusement la perception que le cannabis est une drogue pouvant donner lieu à des abus. L'emploi justifié de cette substance, qu'on croyait être une « panacée », est en soi paradoxal, puisqu'elle comporte un danger.

En Amérique, les Mexicains immigrants qui traversent la frontière des États-Unis pour travailler la terre amènent avec eux leur habitude de fumer les feuilles de cannabis. Mais les relents de la théorie du « buvard » n'y ont pas leur place (on n'accepte pas, sous couvert d'accueillir les étrangers, la délinquance). Les magistrats sont irrités et en 1937, les politiciens décrètent que la consommation de la marijuana est illégale (*Marihuana Tax Act*), et ce, malgré l'opposition virulente de l'Association médicale américaine. Bien que l'on reconnaisse que la plante a des propriétés médicinales, les praticiens qui la prescrivent et les commerçants qui la vendent doivent dorénavant détenir un permis et payer une taxe. À l'époque de la Prohibition, les pénalités sont dissuasives<sup>7,9,10</sup>. Fait cocasse, les préparations à base de cannabis ne sont retirées de la Pharmacopée USP qu'en 1941. Aujourd'hui, toujours illégal, le cannabis

est encore utilisé pour certaines préparations médicinales indigènes et dans certains pays<sup>1-4</sup>.

Durant les années 60 et 70, à l'ère de la « génération Woodstock », la société demande une plus grande indulgence et tolérance envers la marijuana<sup>6,9</sup>. Pour utiliser un aphorisme, le cannabis regagne un peu de ses titres de noblesse. En Alaska, la possession de marijuana n'est plus punie par la loi (elle le sera de nouveau en 1991) et on note un certain laxisme politique à cet égard, mais, vers 1980, elle redevient impopulaire.

Pendant les années 70 et 80, des centaines de personnes malades consomment du cannabis (surtout sous forme de THC synthétique) dans le cadre de protocoles de recherche menés pour évaluer les propriétés antiémétiques de cette substance. La lourdeur de la gestion administrative de ces projets en a découragé plus d'un. En 1976, le gouvernement américain met en place un programme d'accès spécial à la marijuana pour des fins humanitaires. Mais la bureaucratie du système reste telle qu'à peine une trentaine de personnes peuvent

en bénéficier. En 1992, ce programme est définitivement aboli pour des raisons discutables<sup>11</sup>.

De nouveau, l'usage de la marijuana est frappé d'interdiction et, pendant les dernières décennies du XX<sup>e</sup> siècle, le laxisme laisse place à la coercition. En 1996, les citoyens de l'Arizona et de la Californie proposent la tenue d'un référendum pour légaliser la consommation de la marijuana à des fins médicales et demandent que la notion d'emploi thérapeutique soit définie *stricto sensu*. La réponse du



gouvernement fédéral ne se fait pas attendre. Janet Reno et Bill Clinton demandent aux médecins bien intentionnés de surseoir à l'idée de la prescrire sous peine de sanctions allant jusqu'au retrait de leur permis d'exercer<sup>12</sup>.

### La suite de l'aventure... la recherche s'en mêle

Des scientifiques à l'esprit ouvert et inventif, mais surtout une opinion publique mieux informée bousculent d'ores et déjà les politiciens pour que soit ouvert un débat sur l'utilisation de la marijuana à des fins thérapeutiques. Quand la rigueur de l'analyse scientifique s'impose, les magistrats américains, à l'instar de ceux d'autres pays, se montrent plus compréhensifs.

À l'échelle internationale, l'usage de la marijuana est contrôlé par la Convention unique sur les stupéfiants de l'Organisation des Nations unies de 1961 (modifiée par le Protocole de 1972), la Convention de 1971 sur les substances psychotropes et la Convention des Nations unies contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes de 1988. Le Canada a ratifié ces trois traités internationaux<sup>13</sup>. Au Canada, actuellement, environ 300 personnes bénéficient d'une exemption en vertu de l'article 56 de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances* (LRC DAS). En vertu de cet article, certaines personnes peuvent posséder et cultiver de la marijuana pour leurs propres besoins. Cette exemption est provisoire, mais elle vient combler un vide thérapeutique, en attendant que le monde médical prouve les bénéfices cliniques du produit. Ce document, un peu rigide, a dernièrement été assoupli, et les modalités d'application ont été mieux

définies. Le ministre fédéral de la Santé a présenté un projet de réglementation concernant la possession et la production de marijuana à des fins médicales. *Mutatis mutandis*, cette réglementation permettra de clarifier l'expression « nécessité médicale » ; elle allégera également la lourdeur administrative, puisqu'elle prévoit le renouvellement annuel de l'exemption. Les restrictions quant à la quantité de marijuana qu'une personne peut posséder seront levées, mais la quantité maximale de plants pouvant être cultivés sera toujours contrôlée. Le malade pourra, cependant, désigner une tierce personne chargée de sa production personnelle. Le nom de cette personne devra être consigné dans la demande<sup>14</sup>. L'autorisation sera octroyée après analyse de la demande en fonction de trois catégories de critères précises :

- Première catégorie : symptômes associés à une maladie en phase terminale lorsqu'on prévoit le décès du malade dans les 12 mois qui suivent ;
- Deuxième catégorie : symptômes associés à un état pathologique (la demande de l'omnipraticien doit être, dans ce cas, appuyée par une déclaration écrite d'un médecin spécialiste) ;
- Troisième catégorie : symptômes associés à d'autres maladies (la demande de l'omnipraticien doit, dans ce cas, être appuyée par une attestation signée par deux médecins spécialistes). (Voir aussi Santé Canada, Renseignements concernant le Bureau de l'accès médical au cannabis (BAMC) : Internet : <http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/ocma/index.htm>.)

Un plan de recherche concernant l'usage de la marijuana à des fins médicales a été publié en juin 1999 par le ministre Allan Rock. En décembre 2000, le ministre de la Santé a ac-

cordé le droit de production de marijuana à Prairie Plant Systems Inc. de Saskatoon, Saskatchewan (l'exploitation se fait à Flin Flon, Manitoba ; le contrat de cinq ans est de près de six millions de dollars). Le mandat de cet établissement est clairement défini : dans un délai de un an à partir de l'adjudication du marché, fournir à Santé Canada, à un prix abordable, une source fiable de marijuana de qualité normalisée, qui devra servir à la recherche canadienne. Les participants au programme de recherche ainsi que les personnes qui bénéficient de l'exemption et qui consentent à fournir des informations sur leur état de santé à des fins de contrôle et de recherche pourront obtenir le produit légalement par cette voie officielle.

Le programme de recherche de Santé Canada est composé de projets visant à étudier l'innocuité et l'efficacité de la marijuana, utilisée sous forme de cigarettes, et des cannabinoïdes (pour la mise en œuvre de ce projet, Santé Canada s'est associé aux Instituts de recherche en santé du Canada [IRSC]). Avant qu'un projet puisse être accepté, il doit être jugé sur sa valeur scientifique et sur sa conformité aux priorités de Santé Canada (innocuité et sécurité). Jusqu'à ce jour, plusieurs soumissions ont été présentées, mais aucune n'a été jugée conforme aux priorités de Santé Canada. Deux demandes répondaient toutefois aux exigences du Conseil de recherches médicales (CRM) quant au bien-fondé scientifique, et les chercheurs ont reçu une subvention de fonctionnement (il s'agit des recherches de David Moher, du Children's Hospital of Eastern Ontario : « Systematic reviews of the efficacy and safety of four medical uses of marijuana », et de

Sharkey Keith de l'Université de Calgary : « Cannabinoids in the control of nausea and vomiting »<sup>15</sup>. Récemment, les médias nous apprennent que les chercheurs du Centre de la douleur de McGill allaient recevoir une subvention de la part de Santé Canada leur permettant d'étudier les avantages possibles et les propriétés analgésiques de l'inhalation de fumée.

### Un peu de botanique... la plante et ses diverses appellations

Les effets pharmacologiques du cannabis sont attribués au THC (delta-9-tétrahydrocannabinol). On peut donc se demander pourquoi ne pas tout simplement recourir aux produits synthétiques actuellement commercialisés. En fait, le problème est plus complexe : la plante comporte un amalgame de composés (plus de 400) dont une soixantaine de cannabinoïdes ; certains d'entre eux sont actifs et peuvent moduler l'activité pharmacologique ainsi que les effets indésirables du THC<sup>16,17</sup>.

Le cannabis appartient à la famille des cannabacées (contrairement à la croyance populaire, les cannabinoïdes ne sont pas des alcaloïdes). Certains botanistes affirment que la plante est du genre monotype, alors que d'autres prétendent qu'il en existe trois espèces : *sativa*, *indica* et *ruderalis*. Toutes contiendraient une concentration variable de THC<sup>1</sup>. L'espèce la plus connue et communément employée, le *Cannabis sativa*, sécrète à partir de ses feuilles et sommités fleuries une résine contenant des cannabinoïdes. La plus grande concentration des composés se retrouve dans les sommités fleuries ; les feuilles en fournissent un

peu moins alors que les tiges et les racines en produisent une quantité encore moindre (les graines n'en contiennent pas)<sup>3,4,8,18</sup>. Lorsque les sommités fleuries, les feuilles, les tiges et les racines sont séchées et roulées sous forme de cigarettes, le produit final est appelé marijuana (ou marihuana). On donne à la plante d'autres noms ou appellations familières : joint, *pot*, mari, herbe, de la verte, *ganja* (source jamaïcaine), *blang* et *ganja* (source indienne), *el-pees* (LP's) *blunts* ou *Phillies Blunt* (cigares qui permettent de bénéficier de l'effet combiné de la nicotine et de la marijuana. Cette dernière est introduite dans les feuilles ou dans l'enveloppe du cigare, ce qui permet de diminuer la vitesse de combustion du produit et d'allumer ou d'éteindre plusieurs fois le cigare). Les cigarettes, appelées *Illy*, *Hydro*, *Wet* ou *Fry*, contiennent de la marijuana mélangée à de petites quantités de phencyclidine (PCP)<sup>19</sup>.

Le haschich, aussi appelé *hasch*, *cube*, *dime* ou *charas*, provient de l'exsudat résineux (séché) qui suinte des sommités fleuries et du dos des feuilles. L'huile de haschich (résine ou hasch liquide) est un concentré distillé de haschich<sup>3,4,8,18,20</sup>.

La pureté et le contenu des produits peuvent varier selon les caractéristiques génétiques de la plante, les conditions de croissance, le mode de culture et l'environnement. La marijuana québécoise de culture extérieure contient environ 1 % de THC, la marijuana hydroponique, de 5 à 15 % (un joint peut contenir aussi peu que 3 mg ou autant que 150 mg de THC) ; le haschich importé contient environ 10 % de THC, alors que le haschich liquide en contient environ 30 %<sup>21</sup>. La marijuana peut être fumée ou bue sous forme d'infusion ou de teinture ;

elle peut aussi être mangée, sous forme de biscuits ou de confiseries.

L'analyse du cannabis s'est révélée complexe et, comme on l'a mentionné plus haut, il existe une soixantaine de cannabinoïdes, les principaux étant le cannabinoïde, le THC, le cannabidiol (CBD) et le cannabigerol (CBG). Même si l'on croit que les effets pharmacologiques sont exercés par le THC, les trois autres cannabinoïdes pourraient agir en modulant ou en jugeant l'effet du THC<sup>3,17</sup>. On prête des propriétés anticonvulsivantes et anxiolytiques au cannabidiol, ainsi qu'une activité anti-inflammatoire et analgésique au CBD et au CBG<sup>3,17,22-24</sup>. Il est donc possible d'envisager qu'une forme standardisée de marijuana puisse contenir des quantités connues de substances pouvant apporter des effets cliniques bénéfiques (mais tout est encore à faire dans ce domaine). Plusieurs rapports sur des études empiriques ont mis en évidence les bienfaits de la plante. Mais voilà qu'un problème se pose : comment réaliser des études expérimentales rigoureuses sur l'emploi de THC standardisé qui pourraient aussi évaluer les autres constituants actifs ? La comparaison d'une plante avec des produits synthétiques purs (THC = dronabinol [Marinol®] ; dérivé du THC = nabilone ([Cesamet®]) à des doses équivalentes peut-elle être réellement valable sur le plan scientifique ?

Pour le consommateur, la différence est simple : quand il fume un joint, il est capable d'ajuster la dose et d'arrêter quand l'effet désiré est obtenu, alors que s'il prend une dose pharmacologique d'un agent synthétique, il n'a aucun contrôle sur la dose ni sur l'effet. Pour lui, la raison l'emporte sur la légalité. Mais comment comparer un produit qui renferme un principe

actif « pur » à dose pharmacologique fixe à une drogue de rue (il faut bien dire les choses comme elles sont) contenant divers cannabinoïdes mal identifiés.

### Pharmacocinétique et pharmacodynamique

La biodisponibilité des préparations de cannabis est mal connue. La substance est le plus souvent consommée sous forme de cigarette, parce qu'elle procure ainsi un effet rapide et reproductible. Pendant la combustion, les acides sont décarboxylés et produisent des cannabinoïdes libres, ce qui explique partiellement pourquoi le produit inhalé est plus efficace que le produit ingéré<sup>3</sup>. Le THC est très liposoluble et traverse facilement les membranes et la barrière hémato-encéphalique ; la marijuana fumée entre rapidement dans le courant sanguin pour être absorbée et emmagasinée dans les tissus adipeux, ce qui explique qu'on puisse la détecter plusieurs semaines après consommation (un résultat positif au test de dépistage n'évoque pas nécessairement une consommation récente). À partir des tissus adipeux, la substance peut être redistribuée progressivement dans la circulation systémique (étape limitante). Dans les poumons et le foie, le THC est transformé rapidement en 11-hydroxy-THC, un métabolite actif aussi puissant que la substance mère, et en d'autres composés non actifs. La voie métabolique emprunte le circuit enzymatique du cytochrome P 450. On peut concevoir que le principe actif pourrait faire l'objet de nombreuses interactions médicamenteuses (de 15 à 30 % d'une dose de THC est éliminée dans l'urine, principalement sous forme de métabo-

lites ; de 30 à 65 % est excrétée dans les fèces sous forme de métabolite 11-hydroxy-THC et de carboxyles)<sup>3,4,25-29</sup>. Le *tableau I* permet de comparer les caractéristiques du THC « biologique » à celles de deux produits de synthèse commercialisés (les données à cet égard sont peu nombreuses).

### Les récepteurs des cannabinoïdes et leurs ligands

À l'écart des positions partisans, la recherche fondamentale a permis, ces dernières décennies, de repérer l'existence de récepteurs des cannabinoïdes et de ligands chez l'animal et chez l'être humain. Même si le rôle exact des récepteurs des cannabinoïdes endogènes doit encore être précisé, on sait, entre autres, qu'ils sont activés en présence d'œdème, d'hyperalgie et d'inflammation. Certaines régions du système nerveux central (SNC) et périphérique (SNP) sont riches en récepteurs, ce qui permet de penser qu'une « logique » sous-tend leur existence et leur emplacement.

En filigrane, les cannabinoïdes se sont inscrits dans l'histoire pharmacologique. La caractérisation et la synthèse du THC ont été réalisées dans les années 60 et 70. En 1988, les récepteurs CB 1 ont été découverts, puis, en 1992, ce furent les récepteurs CB 2 et les ligands naturels (anandamide, 2-arachidonoyl glycérol, palmitoylethanolamide). En 1999, le Conseil de recherches médicales du Canada (CRM) a octroyé la première bourse de recherche dans le domaine<sup>2-4,23,30</sup>.

La distribution des récepteurs des cannabinoïdes n'est pas homogène ; ils sont situés un peu partout dans le SNC et le SNP (répartition présynap-

tique et postsynaptique). Des zones de densité importante se trouvent notamment dans le cortex cérébral, l'hippocampe (effets cognitifs, effets sur la mémoire à court terme), les noyaux gris centraux et le cervelet (effets sur la fonction motrice et sur le mouvement, dont l'ataxie)<sup>2,4,23,31,32</sup>. Il y aurait des quantités bien moindres dans les régions du tronc cérébral, ce qui peut expliquer l'absence de dépression respiratoire lors d'une intoxication par le cannabis.

Les récepteurs CB 1 sont situés en périphérie et sur l'axe central (sur les interneurons – la preuve étant qu'une rhizotomie n'en change pas le contenu spinal ; une proportion importante de ces récepteurs se trouvent dans la région de la substance grise périaqueducule [SGPA] et de la corne dorsale<sup>2,4,31-35</sup>). La fonction des récepteurs CB 1 est associée à une diminution de l'œdème, de l'hyperalgie et de l'inflammation (fait démontré dans les modèles de douleur aiguë et de douleur neuropathique).

On a supposé que les récepteurs des cannabinoïdes pourraient être activés par deux mécanismes :

- L'activation des récepteurs provoque une inhibition de l'adénylate cyclase (suppression de la libération d'AMPC) près des canaux calciques (type N et P/Q) et l'ouverture de certains canaux potassiques pouvant entraîner une diminution de la libération des neurotransmetteurs ;
- L'activation des récepteurs entraîne l'ouverture des canaux potassiques s'accompagnant d'une inhibition ultérieure de l'excitabilité cellulaire (hyperpolarisation) dans les terminaisons nerveuses (afférence primaire).

La première hypothèse est intéressante ; elle fait appel à un complexe protéine G et, malgré qu'il s'agisse d'un

## Tableau I

### Caractéristiques des cannabinoïdes

Structure	Dronabinol (Marinol®)	Nabilone (Cesamet®)	Marijuana fumée
Source	THC synthétique	THC synthétique	THC et autres cannabinoïdes
Volume de distribution (VD)	Liposoluble (très large)	Liposoluble (très large)	Liposoluble (très large)
Biodisponibilité	Faible et erratique (6-20 % ; 1 <sup>er</sup> passage hépatique)	95 % (mais en réalité, probablement comme celle du dronabinol)	10-25 % (inhalation passive minimale)
Début d'action	30-60 minutes	60-90 minutes	6-20 minutes
Effet maximal	1-4 h	2 h	30-120 minutes
Durée d'action	4-6 heures ( <i>ad</i> 24 h ou + comme stimulant de l'appétit)	8-12 h	170-240 minutes
Avantages	Formule pure	Formule pure	Entités multiples modulatrices, contrôle sur l'effet clinique, efficacité supérieure
Inconvénients	Dose pharmacologique	Dose pharmacologique	Contaminants
Demi-vie	Variable : 19-56 h Utilisateurs à long terme : 4,3 jours Métabolites : 49-53 h	2 h Métabolites : 35 h	44-59 h (pourrait être plus longue chez le consommateur à long terme)
Indications reconnues	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Nausées et vomissements liés à la chimiothérapie</li> <li>■ Syndrome de perte pondérale, anorexie liée au VIH</li> </ul>	Nausées et vomissements liés à la chimiothérapie	Aucune
Classification de la RAMQ	Stupéfiant : médicament d'exception Indications acceptées : <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Nausées et vomissements graves liés à la chimiothérapie</li> <li>■ Nausées et vomissements graves non liés à la chimiothérapie, réfractaires au traitement antiémétique traditionnel</li> </ul>	Stupéfiant : liste courante de la Régie	
Coûts unitaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Gélule de 2,5 mg : 1,91 \$</li> <li>■ Gélule de 5 mg : 3,82 \$</li> <li>■ Gélule de 10 mg : 7,64 \$</li> </ul>	Capsule de 1 mg : 6,20 \$	Variable mais peu dispendieux

système différent de celui des opiacés, l'analogie est séduisante<sup>1,2,4,23,30,32,36</sup>. On observe une synergie antinociceptive lorsque l'action des cannabinoïdes (administration centrale ou périphérique) est conjuguée à celle des opiacés<sup>23,32,37</sup>.

La polarisation des récepteurs CB 2 est périphérique. Ces récepteurs s'expriment sur les cellules d'origine immunitaire, incluant les lymphocytes, les monocytes et les macrophages<sup>2,4,31,38</sup>. Lors d'un choc hémorragique, les

macrophages libèrent des endocannabinoïdes, provoquant une baisse rapide de la tension artérielle ; ce phénomène porte à croire que l'anandamide, par l'activation des récepteurs des cannabinoïdes vasculo-

lares, pourrait être un régulateur de la pression sanguine<sup>3,23,36</sup>.

L'effet des cannabinoïdes sur le système de défense de l'organisme est pour le moins complexe, conflictuel et controversé (études *in vitro* chez l'animal, sur des cellules humaines en culture, et études *in vivo* chez l'animal, à des doses ou à des concentrations supraphysiologiques ou thérapeutiques). Bien qu'ils puissent diminuer la résistance de l'hôte en entravant les réponses humorale et cellulaire (la réponse humorale étant plus affectée que la réponse cellulaire), en tant qu'immunomodulateurs, ils peuvent parfois favoriser cette réponse<sup>8,39-43</sup>.

Les trois ligands naturels les plus connus sont l'anandamide, le 2-arachidonoyl glycérol (qui se fixe aux récepteurs CB 1 et CB 2) et le palmitoylethanolamide (PEA) (qui se fixe aux récepteurs CB 2)<sup>2,4,23,32</sup>. Le premier est un dérivé de l'acide arachidonique. Fait intéressant à noter, le métabolisme de l'anandamide serait freiné par l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens<sup>31</sup>. L'anandamide exogène reproduit tout à fait les effets du THC. Chez l'animal, les cannabinoïdes injectés par voie spinale ou supraspinale (SGPA) sont associés à un blocage de la libération du CGRP (*calcitonin gene related peptide*) dans le ganglion de la racine dorsale, à une inhibition du stimulus thermique nociceptif, à une diminution de l'expression du C-fos – lamina V et VI (par voie systémique, après administration d'une solution de formaldéhyde), à une activation alpha-2 adrénergique centrale et à une inhibition de la neurotransmission par le GABA au niveau de la région médioventrale du bulbe rachidien<sup>4,8,37,40-42,44-46</sup>. L'effet antagoniste de l'anandamide et d'autres can-

nabinoïdes sur les récepteurs 5-HT<sub>3</sub> pourrait en expliquer l'action thérapeutique en présence de migraine et de vomissements<sup>1,30,47</sup>. En périphérie (toujours chez l'animal), l'administration locale d'anandamide (d'un dérivé de l'anandamide dont la demi-vie est longue, de PEA ou de THC) en association avec une solution de formaldéhyde a permis de diminuer de façon notable les deux phases douloureuses (tonique et phasique)<sup>7,48</sup>. Chez l'animal, globalement, les cannabinoïdes se sont révélés capables de soulager l'hyperalgie et l'allodynie dans les modèles utilisant le formaldéhyde, la capsaïcine, le carrageen, des adjuvants, une lésion nerveuse ou un modèle de douleur viscérale chronique<sup>2,4,32,38,40-42,46</sup>.

Le cannabidiol (dépourvu d'effets psychotropes), le cannabinol et le cannabigérol sont d'autres cannabinoïdes dotés de propriétés analgésiques, antitumorales ou anti-inflammatoires (dont la médiation s'effectue par l'entremise de la cyclo-oxygénase ou de la lipo-oxygénase)<sup>3,46</sup>. D'ores et déjà, on y voit un défi à relever : mettre au point de nouveaux composés possédant les propriétés thérapeutiques des cannabinoïdes, mais qui n'exercent pas d'effets psychotropes.

Les cannabinoïdes psychotropes intensifient l'activité des neurones dopaminergiques du circuit mésolimbique. Les effets euphorisants de la marijuana et le fait qu'elle crée une dépendance seraient dus au renforcement positif dans cette zone (risque de dépendance psychologique comparable à celle à l'alcool plutôt qu'à celle à la cigarette ; la plupart des gens n'en feront qu'une consommation occasionnelle ; le risque de dépendance physique est minime, il n'y a pas de symptômes de sevrage, ou alors des

symptômes de courte durée)<sup>4,18,49,50</sup>.

Sur le plan cardiovasculaire, à l'instar des analogues endogènes, le THC (en inhalation ou par voie orale) a plusieurs effets. Il provoque les signes suivants : une conjonctive injectée (effet typique), corollaire de la dilatation des vaisseaux sanguins, une diminution de la résistance périphérique (hypotension orthostatique, surtout chez le consommateur de longue durée ; effet inhibiteur du système nerveux sympathique au niveau présynaptique des récepteurs CB 1 périphériques, ou vasodilatation directe par activation des récepteurs des cannabinoïdes vasculaires), et une tachycardie par inhibition vagale (élévation de 20 % de la fréquence cardiaque, en compensation à une diminution brusque de la résistance périphérique). L'action globale n'a pas de répercussions chez les jeunes ni chez les personnes qui ne souffrent pas de maladie coronarienne ou de maladie vasculaire cérébrale ; une tolérance s'installe généralement après quelques jours d'utilisation régulière<sup>4,23,36,40,42</sup>.

Certains cannabinoïdes endogènes ou de synthèse ne se lient pas à leurs récepteurs pour exercer une action pharmacologique. Le dexamabinol (blocage non compétitif des récepteurs NMDA, suppression de la production de facteur de nécrose tumorale [TNF]), le CBD et le THC (effet antioxydant [diminution de la toxicité du glutamate]) auraient un rôle de neuroprotection (modèles d'ischémie cérébrale et de lésion nerveuse, études de phase II et III chez l'humain)<sup>3,10,23,24,42,51</sup>. □

## Bibliographie

1. Russo E. Cannabis for migraine treatment: the once and future prescription? An historical and scientific review. *Pain* 1998 ; 76 : 3-8.

2. Martin WJ. Basic mechanisms of cannabinoid-induced analgesia. *IASP Newsletter* 1999; (été): 3-6.
3. Williamson EM, Evans FJ. Cannabinoids in clinical practice. *Drugs* 2000; 60: 1303-14.
4. Ameri A. The effects of cannabinoids on the brain. *Prog Neurobiol* 1999; 58: 315-48.
5. 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.
6. Casey E. History of drug use and drug users in the United States. (Adresse Internet: <http://www.druglibrary.org/schaffer/history/CASEY1.htm>).
7. Martin BR, Lichtman AH. Cannabinoid transmission and pain perception. *Neurobiol Dis* 1998; 5: 447-61.
8. Adams IB, Martin BR. Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction* 1996; 91 (11): 1585-1614.
9. Musto DF. Opium, cocaine and marijuana in american history. *Scientific American* 1991; juillet: 40-7.
10. Lemberger L. Potential therapeutic usefulness of marijuana. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1980; 20: 151-72.
11. Grinspoon L. Medical marihuana in a time of prohibition. *International J Drug Policy* 1999; (avril) (Adresse Internet: <http://www.my.marijuana.com/medmari.php3>).
12. LaPorta MA, Wolfe P. Should doctors be allowed to prescribe medicinal marijuana? *Medical Tribune: Family Physician*, édition 1997; 38 (18) (Adresse Internet: <http://www.medscape.com/jobson/MedTrib/familyph.../ShouldDoctorsBeAllowedtoPr.htm>).
13. Santé Canada – document d'orientation provisoire, Programme des Produits Thérapeutiques – exemption en vertu de l'article 56 pour raison médicale. (Adresse Internet: <http://www.hc-sc.gc.ca/francais/produits.htm>).
14. Santé Canada. *Réglementation sur la possession et la production de marijuana à des fins médicales*. (Adresse Internet: [http://www.hc-sc.gc.ca/francais/archives/communiqués/2001/2001\\_34f.htm](http://www.hc-sc.gc.ca/francais/archives/communiqués/2001/2001_34f.htm)); pièces jointes: Publication de la réglementation suggérée. Ottawa, Ontario (K1A 1B9), 6 avril 2001.
15. IRSC. *Programme de recherche sur l'usage de la marijuana à des fins médicales*. Santé Canada/CRM: décisions de l'années 2000. (Adresse Internet: [http://www.ca/funding\\_decisions/council\\_decisions/2000\\_co.../marijuana9909\\_f.shtm](http://www.ca/funding_decisions/council_decisions/2000_co.../marijuana9909_f.shtm)).
16. Ross SA, Elsohly MA. Constituents of cannabis sativa. A review of the natural constituents. *J Pharm Sci* 1995; 4: 1-10.
17. Morris K. The cannabis remedy – wonder worker or evil weed? *Lancet* 1997; 350: 1828.
18. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4<sup>e</sup> éd. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994: 886 pages.
19. Nelson LS, Holland JA. Dangerous form of marijuana. *Ann Emerg Med* 1999; 34 (1): 115-6.
20. Bourgault D, Caron J, Fortin S, et al. *La drogue, si on s'en parlait?* Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, 1994: 12 pages.
21. Chevalier S, Laurin I. *La toxicomanie à Montréal-Centre. Faits et méfaits*. Régie régionale de la santé et des services sociaux, Direction de la programmation et coordination et Direction de la santé publique, Montréal, 1999.
22. Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E, et al. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta-9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology* 1982; 76: 245-50.
23. Mechoulam R, Fride E, Di Marzo V. Endocannabinoids. *Eur J Pharmacol* 1998; 359: 1-18.
24. 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.
25. Anon. Tetrahydrocannabinol – drug evaluation monographs. Dans: Gelman CR, Rumack BH, réd. *Drugdex (R) Information System*. Denver: Micromedex, Colorado Edition. Expiration: 12/2001 (vol. 110).
26. Hollister LE, Gillespie HK, Ohlsson A, et al. Do plasma concentrations of delta (9) tetrahydrocannabinol reflect the degree of intoxication? *J Clin Pharmacol* 1981; 21: 171S-7S.
27. Cocchetto DM, Owens SM, Perez-Reyes M, et al. Relationship between plasma delta-9-tetrahydrocannabinol concentration and pharmacologic effects in man. *Psychopharmacology* 1981; 158-64.
28. Lemberger L, Rubin A, Wolen R, et al. Pharmacokinetics, metabolism and drug-abuse potential of nabilone. *Cancer Treatment Reviews* 1982; 9 (Suppl B): 17-23.
29. Huestis MA, Cone EJ. Urinary excretion half-life of 11-nor-9-carboxy- $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol in humans. *Ther Drug Monit* 1998; 20 (5): 570-6.
30. Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid receptor ligands. *Curr Med Chem* 1999; 6: 635-64.
31. Hirst RA, Lambert DG, Notcutt WG. Pharmacology and potential therapeutic uses of cannabis. *Br J Anaesth* 1998; 81: 77-84.
32. Walker JM, Strangman NM, Huang SM. Cannabinoids and pain. *Pain Res Manage* 2001; 6 (2): 74-9.
33. Lichtman AH, Martin BR. Cannabinoid-induced antinociception is mediated by a spinal  $\alpha$ -2-noradrenergic mechanism. *Brain Research* 1991; 559: 309-14.
34. Hohmann AG, Briley EM, Herkenham M. Pre and postsynaptic distribution of cannabinoid and  $\mu$  opioid receptors in rat spinal cord. *Brain Research* 1999; 822: 17-25.
35. Hohmann AG, Herkenham M. Cannabinoid receptors undergo axonal flow in sensory nerves. *Neuroscience* 1999; 92 (4): 1171-5.
36. Wagner JA, Varga K, Kunos G. Cardiovascular actions of cannabinoids and their generation during shock. *J Mol Med* 1998; 76: 824-36.
37. Vaughan CW, McGregor IS, Christie MJ. Cannabinoid receptor activation inhibits GABAergic neurotransmission in rostral ventromedial medulla neurons in vitro. *B J Pharmacol* 1999; 127: 935-40.
38. Jaggar SI, Hasnie FS, Sellaturay S, Rice ASC. The anti-hyperalgesic actions of the cannabinoid anandamide and the putative CB2 receptor agonist palmitoylethanolamide in visceral and somatic inflammatory pain. *Pain* 1998; 76: 189-99.
39. Friedman H, Klein TW, Newton C, et al. Marijuana, receptors and immunomodulation. *Adv Exp Med Biol* 1995; 373: 103-13.
40. Hollister LE. Health aspects of cannabis. *Pharmacol Rev* 1986; 38 (1): 1-20.
41. Richardson JD, Kilo S, Hargreaves KM. Cannabinoids reduce hyperalgesia and inflammation via interaction with peripheral CB1 receptors. *Pain* 1998; 75: 111-9.
42. Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub> receptors. *Pharmacol Ther* 1997; 74 (2): 129-80.
43. Klein TW, Newton CA, Friedman H. Cannabinoids and the immune system. *Pain Res Manage* 2001; 6 (2): 95-101.
44. Lichtman AH, Martin BR. Spinal and supraspinal components of cannabinoid-induced antinociception. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 258: 517-23.
45. Walker JM, Hohmann AG, Martin WJ, et al. The neurobiology of cannabinoid analgesia. *Life Sciences* 1999; 65 (617): 665-73.
46. De Petrocellis L, Welch D, Bisogno T, et al. Endocannabinoids and fatty acid amides in cancer, inflammation and related disorders. *Chem Phys Lipids* 2000; 108: 191-209.
47. Fan P. Cannabinoid agonists inhibit the activation of 5-HT<sub>3</sub> receptors in rat nodose ganglion neurons. *J Neurophysiol* 1995; 73: 907-10.
48. Calignano A, La Rana G, Giuffrida A, et al. Control of pain initiation by endogenous cannabinoids. *Nature* 1998; 394: 277-81.
49. French ED, Dillon K, Wu X. Cannabinoids excite dopamine neurons in the ventral tegmentum and substantia nigra. *NeuroReport* 1997; 8: 649-52.
50. Taylor HG. Analysis of the medical use of marijuana and its societal implications. *J Am Pharm Assoc* 1998; 38 (2): 220-7.
51. Consroe P. Brain cannabinoid systems as targets for the therapy of neurological disorders. *Neurobiol Dis* 1998; 5: 534-51.