

Drogues, santé et société

La recherche médicale sur le cannabis dans le traitement de la douleur au Canada : passé, présent et futur ?

Medical Research on Cannabis and the Treatment of Pain in Canada: Past, Present and Future?

Pierre Beaulieu and Mark Ware



**DROGUES,
SANTÉ ET
SOCIÉTÉ**

Volume 2, Number 2, 1er semestre 2004

Cannabis

URI: <https://id.erudit.org/iderudit/008537ar>

DOI: <https://doi.org/10.7202/008537ar>

[See table of contents](#)

Publisher(s)

Drogues, santé et société

ISSN

1703-8839 (print)

1703-8847 (digital)

[Explore this journal](#)

Cite this article

Beaulieu, P. & Ware, M. (2004). La recherche médicale sur le cannabis dans le traitement de la douleur au Canada : passé, présent et futur ? *Drogues, santé et société*, 2(2). <https://doi.org/10.7202/008537ar>

Article abstract

This paper aims to provide an overview of the recent history and progress of medical cannabis research in Canada. The focus is on providing an understanding of why this research has become important and what steps have been taken to ensure good quality research. The obstacles that have been faced will be discussed. Future research priorities will be identified.

La recherche médicale sur le cannabis dans le traitement de la douleur au Canada : passé, présent et futur ?

Pierre Beaulieu¹

Médecin et chercheur
Département d'anesthésiologie, CHUM – Hôtel-Dieu et
Département de pharmacologie, Université de Montréal, Montréal

Mark Ware²

Médecin et chercheur
Department of anaesthesiology and pain clinic,
McGill University Health Centre, Montreal General Hospital, Montreal

Résumé

Cet article a pour but de présenter une vue d'ensemble de l'histoire récente et des progrès de la recherche médicale sur l'utilisation du cannabis dans le traitement de la douleur au Canada. L'accent sera mis sur la démonstration de l'importance d'une telle recherche et sur la description des mesures qui ont été prises afin d'assurer une recherche de qualité. Nous discuterons également des obstacles qui se sont présentés. Enfin, nous aborderons les priorités de la recherche future.

¹ Pierre.beaulieu @umontreal.ca

² mark.ware@muhc.mcgill.ca

Medical Research on Cannabis and the Treatment of Pain in Canada: Past, Present and Future?

Abstract

This paper aims to provide an overview of the recent history and progress of medical cannabis research in Canada. The focus is on providing an understanding of why this research has become important and what steps have been taken to ensure good quality research. The obstacles that have been faced will be discussed. Future research priorities will be identified.

Introduction

Bien que l'utilisation du cannabis à des fins médicales ait été documentée depuis des millénaires, le Canada ne s'est intéressé à la recherche sur ce sujet que récemment. Le gouvernement canadien a signé une première convention des Nations Unies sur les narcotiques en 1961, puis une autre en 1971 (International Narcotics Control Board, 2003). Dans le cadre de ces conventions, le cannabis et ses dérivés sont inscrits sur la liste des narcotiques (liste 1), ce qui signifie qu'ils ne sont d'aucune valeur « acceptée » en médecine, qu'ils sont dangereux même sous supervision médicale et qu'ils ont une haute probabilité d'être utilisés comme drogues d'abus. Les choses n'en sont pas restées là puisqu'en 1999, lors d'un procès marquant en Ontario, un juge a décidé qu'un homme atteint du sida était dans son droit de réclamer l'utilisation de cannabis pour des raisons médicales (*Wakeford vs The Queen*, 1999). Le gouvernement canadien a alors été forcé de reconnaître que les utilisateurs de cannabis à des fins médicales ne devraient pas faire l'objet de poursuites, et il a utilisé une clause – l'article 56 de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances* – qui confère au ministre fédéral de la Santé le pouvoir discrétionnaire d'accorder de telles exemptions à des fins médicales (Santé Canada, 1999b). La Cour d'appel d'Ontario a ensuite décrété que ce processus n'était pas adéquat et que c'était donner au ministre un pouvoir arbitraire qui devrait revenir au médecin du patient (*R.v. Parker*, 2000). Une année plus tard, le 30 juillet 2001, on a

introduit le *Règlement sur l'accès à la marijuana à des fins médicales* (RAAM), qui permet au patient de faire appel à l'exemption de poursuites avec l'aide d'un ou de deux médecins (Santé Canada, 2002). En dépit de consultations publiques préalables, ces nouvelles décisions ont été jugées inacceptables par les patients, les médecins traitants et les organisations médicales professionnelles : le RAAM a certes permis d'échapper à des poursuites judiciaires, mais il n'a pas pris en considération le problème de l'approvisionnement en une marijuana contrôlée et de qualité. En janvier 2003, la Cour de l'Ontario a donné six mois à Santé Canada pour corriger un manque constitutionnel, à savoir l'absence d'approvisionnement légal de cannabis pour les utilisateurs autorisés. Santé Canada a répondu en juillet 2003 par une série de mesures intérimaires qui sont encore en application. Elles autorisent les patients à acheter de la marijuana auprès de Santé Canada ; la substance est envoyée au médecin traitant, qui la distribue aux patients. Ces mesures provisoires ont été prises sans consultation publique. De plus, en juillet, la Cour d'appel de l'Ontario a confirmé la décision de janvier 2003 et a effectué d'autres modifications au RAAM. Des nouveaux règlements étaient mis en place en Décembre 2003 (Santé Canada, 2003). Ces règlements étaient changés pour permettre à la demande d'un patient atteint d'une maladie chronique, comme la douleur neuropathique, d'être accompagnée de la signature d'un seul médecin, au lieu de deux comme auparavant. Le gouvernement peut aussi distribuer la marijuana directement aux

patients autorisés.

Au moment de la mise en place de l'article 56, un plan de recherche a été lancé à travers le Canada, selon lequel on rend disponibles 7,5 millions de dollars (répartis sur cinq ans) pour la recherche médicale sur le cannabis (Santé Canada, 1999a). Intitulé *Programme de recherche sur l'utilisation de la marijuana à des fins médicales* (PRUMFM), il a été pris en charge par les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) en partenariat avec Santé Canada. De plus, en décembre 2001, Prairie Plant Systems Inc. recevait le mandat de produire du cannabis pour le gouvernement fédéral, un cannabis de haute qualité et standardisé, et ce, afin que l'on puisse mener des recherches (Santé Canada, 2000). Parallèlement, en juin 1999, un groupe de recherche de la communauté de Toronto recevait un fonds de subvention de 2,5 millions de dollars (réduits dans un deuxième temps à 840 000 \$) pour analyser les effets du cannabis sur les personnes atteintes du sida (Santé Canada, 2001). Par la suite, en juillet 2001, 235 000 \$ étaient accordés dans le cadre du PRUMFM à une étude pilote (Ware et coll.) évaluant les effets du cannabis fumé sur la douleur neuropathique chronique (McGill, 2001). En janvier 2003, Santé Canada a également lancé l'*Initiative d'étude ouverte sur l'innocuité de la marijuana* (IEOIM) pour encourager le suivi à long terme des usagers de cannabis à des fins médicales (Instituts de recherche en santé du Canada, 2003). Une étude multicentrique (sept centres) a reçu récemment du financement dans le cadre de cette initiative (Ware et coll., non publiée). Enfin, une proposition vient d'être faite en vue de la réalisation d'essais cliniques sous contrat plutôt que sous la supervision des agences de financement nationales.

Il y a donc clairement une volonté politique de voir se développer des recherches médicales sur le cannabis au Canada.

Les cannabinoïdes et le traitement de la douleur

Le rôle des cannabinoïdes dans le traitement de la douleur a fait l'objet d'une publication récente (Beaulieu et Rice, 2002) à laquelle le lecteur peut se référer. La première découverte pharmacologique dans le domaine a été l'isolement puis la synthèse du Δ^9 -tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), qui est le constituant psychoactif le plus important du cannabis (Gaoni et Mechoulam, 1964). Durant les dix dernières années, on a assisté à une véritable révolution dans le développement des connaissances portant sur la pharmacologie du cannabis (Pertwee, 1997). Deux sous-types de récepteurs cannabinoïdes, CB₁ et CB₂, ont été identifiés et clonés. Les récepteurs CB₁ qui se retrouvent essentiellement dans le système nerveux central, sont responsables des effets psychoactifs du cannabis tandis que les récepteurs CB₂, retrouvés presque exclusivement dans le système immunitaire, participeraient aux propriétés anti-inflammatoires des cannabinoïdes. Les endocannabinoïdes, quant à eux, sont définis comme des substances cannabinoïdes endogènes capables d'activer soit l'un, soit les deux sous-types de récepteurs cannabinoïdes (Di Marzo et Deutsch, 1998). Jusqu'ici, deux eicosanoïdes conformes aux critères de classification ont été identifiés : l'anandamide (ou arachidonyléthanolamide) et le 2-arachidonylglycérol (2-AG) ; mais d'autres endocannabinoïdes existent sûrement (*tableau 1*). Le palmitoylethanolamide (PEA), par exemple, sans se lier aux récepteurs cannabinoïdes, possède des propriétés anti-inflammatoires.

Tableau 1 Principaux agonistes des récepteurs cannabinoïdes CB₁ et CB₂

Cannabinoïdes exogènes	CB ₁	CB ₂
Naturels Δ ⁹ -THC	++	++
et non psychoactifs		
Cannabinol	+	++
Cannabidiol	0	±
Synthétiques		
Dronabinol (Marinol®)	++	++
Nabilone (Cesamet®)	++	++
Lévonantradol	+	+
HU-210 (expérimental)	++	++
WIN 55,212-2 (expérimental)	+	++
Endocannabinoïdes		
Anandamide	+	±
2-arachidonylglycérol	+	+
Palmitoylethanolamide	0	±

L'intérêt du cannabis pour le traitement de la douleur reste important pour plusieurs raisons (Walker et coll., 2001) :

1. il possède une action analgésique pour des douleurs réfractaires à d'autres analgésiques ;
2. un cannabinoïde synthétique contrôlerait la douleur selon un mécanisme nouveau qui justifierait dès lors l'introduction d'une autre classe d'analgésiques ;
3. on pense qu'un système cannabinoïde endogène pourrait jouer un rôle dans la régulation de la douleur.

Le potentiel analgésique des cannabinoïdes a conduit à des investigations très poussées. Ainsi, on a utilisé le Δ⁹-THC ou d'autres agonistes cannabinoïdes dans de nombreux tests de la douleur chez l'animal. Il en a résulté un consensus sur l'efficacité du Δ⁹-THC à bloquer les stimuli nociceptifs. En fait, les cannabinoïdes se sont révélés efficaces pour traiter la douleur dans pratiquement tous les modèles expérimentaux testés à ce jour, et ce, plus particulièrement dans les modèles de douleur neuropathique, mais aussi de douleur viscérale et inflammatoire (Walker et coll., 2002). Les deux types de récepteurs CB₁ et CB₂ semblent jouer un rôle important dans le processus analgésique (Hohmann, 2002 ; Malan et coll., 2002). Depuis la mise en évidence des récepteurs

cannabinoïdes, plusieurs équipes de chercheurs ont étudié les mécanismes d'action de l'analgésie induite par les cannabinoïdes. Comme pour les opioïdes, ces mécanismes se situent à la fois aux niveaux central, spinal et, découverte plus récente, périphérique, tant pour les récepteurs CB₁ que pour les CB₂. L'action périphérique pourrait permettre le développement de dérivés cannabinoïdes possédant des propriétés analgésiques, mais dénués des effets centraux délétères reliés à leur administration.

Études cliniques sur l'analgésie liée aux cannabinoïdes

De nouveaux médicaments peu toxiques et efficaces pour traiter certaines douleurs mal contrôlées par la pharmacopée traditionnelle pourraient, utilisés seuls ou en association, venir compléter la panoplie des antalgiques disponibles. Cependant, très peu d'études se sont suffisamment intéressées au potentiel analgésique des cannabinoïdes. Souvent les auteurs ont rapporté que seuls les cannabinoïdes psychoactifs présentaient une activité analgésique. Ces résultats sont contestés notamment par Evans, dont le rapport stipule que le cannabidiol, également non psychoactif, est un analgésique puissant limité toutefois par un effet seuil (Evans, 1991). Deux composés synthétiques encore expérimentaux, le WIN 55,212-2 et le (-)-HU-210, présenteraient des activités cannabinoïdiques et analgésiques

séparées, mais ils n'ont pas encore été testés chez l'humain. En effet, le nombre d'essais cliniques et

de témoignages est encore limité et les résultats sont loin d'être univoques (*tableau 2*).

Tableau 2 Études sur les effets analgésiques du cannabis et des cannabinoïdes chez les humains

Références	Sujets	Substance et dose	Type d'études	Résultats
Noyes et coll. (1975)	10 patients avec douleurs cancéreuses	THC <i>per os</i> à 5, 10, 15, 20 mg	Double aveugle, avec placebo	Soulagement de la douleur avec 15 et 20 mg ; somnolence et confusion fréquentes
Noyes et coll. (1975)	36 patients avec douleurs cancéreuses	THC <i>per os</i> à 10 et 20 mg, codéine <i>per os</i> 60 et 120 mg	Double aveugle, avec placebo	Soulagement de la douleur équivalent avec 20 mg de THC et 120 mg de codéine
Raft et coll. (1977)	10 patients pour extraction dentaire (molaire)	THC i.v. 0,22 et 0,44 mg/kg ; diazépam i.v. 0,157 mg/kg	Double aveugle, avec placebo	Pas d'effet antalgique du THC ; doses plus importantes moins efficaces ; plus grande efficacité du diazépam
Petro (1980)	2 patients avec spasmes douloureux	Cannabis sativa inhalé	Observation clinique	Atténuation de la douleur et des crampes musculaires
Jain et coll. (1981)	56 patients avec douleur post-opératoire	Lévonatradol i-m. 1,5-3 mg	Double aveugle, avec placebo	Soulagement de la douleur aux deux doses ; somnolence fréquente
Lindstrom et coll. (1987)	10 patients avec douleurs neuropathiques chroniques	Cannabidiol <i>per os</i> 450 mg/jour en plusieurs fois	Double aveugle, avec placebo	Pas d'effet antalgique ; sédation chez 7 patients
Maurer et coll. (1990)	1 patient avec lésion de la moelle épinière	THC 5mg <i>per os</i> , codéine <i>per os</i> 50 mg, 18 fois en 5 mois	Double aveugle, avec placebo	Soulagement identique de la douleur avec THC et codéine ; THC atténue également la spasticité
Grinspoon et Bakalar (1993)	3 patients avec douleurs sévères non soulagées par les opiacés ; 1 patient atteint de migraine	Cannabis sativa inhalé	Témoignages	Soulagement de la douleur rapporté dans tous les cas, autorisant une diminution des autres antalgiques ; pas de modification de l'humeur
Notcutt et coll. (1997)	60 patients de la clinique de la douleur	Nabilone	Témoignages	30 % de réussite
Holdcroft et coll. (1997)	1 patient avec fièvre méditerranéenne	Extraits cannabinoïdes <i>per os</i> contenant 10 mg de THC X 5 fois par jour	Double aveugle, avec placebo ; patient pris comme son propre témoin	Diminution significative de la consommation de morphine avec le THC ; nausées et vomissements présents tout au long de l'étude
Hays (2001)	1 patient avec myotonie proximale	Cannabis sativa inhalé	Témoignage	Amélioration des symptômes
Chatterjee et coll. (2002)	1 patiente avec syndrome douloureux d'origine centrale	Cannabis sativa inhalé	Témoignage	Amélioration des symptômes
Ware et coll. (2002)	15 patients avec douleurs chroniques	Cannabis sativa inhalé	Questionnaire	Amélioration de la douleur chez 12 patients et du sommeil chez 11 patients

Il est possible que certains types de douleurs répondent mieux que d'autres aux cannabinoïdes. Ainsi, dans une enquête menée par Dunn et Davis, quatre répondants témoignent du soulagement de leur douleur dans le cadre du syndrome du membre fantôme, après avoir pris du cannabis (Dunn et Davis, 1974). Finnegan-Ling et Musty (1994) décrivent eux aussi le cas d'un patient soulagé par le Δ^9 -THC. De leur côté, Notcutt et coll. (1999) rapportent les résultats d'une étude dans laquelle 60 patients d'une clinique de la douleur ont reçu de la nabilone. Environ un tiers des patients ont été satisfaits du traitement tandis qu'un quart d'entre eux ont exprimé un avis différent ou se sont plaints d'effets secondaires marqués. Le reste des patients rapportait n'avoir tiré aucun bénéfice de la médication. Selon les auteurs, un taux de succès de 30 % chez des patients souffrant de douleurs parmi les pires généralement rencontrées dans les cliniques de la douleur, resterait très satisfaisant. Enfin, les résultats d'un questionnaire adressé à des patients utilisant de la marijuana pour soulager leurs douleurs a fait l'objet d'une publication récente (Ware et coll., 2003) : les auteurs rapportent que 10 % des 220 patients souffrant de douleurs chroniques non cancéreuses utilisaient le cannabis pour traiter leur douleur et améliorer leur sommeil et leur moral.

Dans le futur, il serait pertinent de mener de plus amples recherches sur le THC et le lévonandrol utilisés dans le cadre des douleurs chroniques ou des douleurs postopératoires de chirurgies lourdes. De même, de nouveaux cannabinoïdes aux propriétés moins psychoactives devraient faire l'objet d'investigations. Les cannabinoïdes pourraient se révéler des substances très précieuses à utiliser soit comme médicament d'appoint, soit en association avec les analgésiques traditionnels dans les situations de douleurs chroniques et de soins palliatifs. Les établissements de soins de longue durée, les cliniques de la douleur et les services de chirurgie seraient des endroits idéaux pour poursuivre de tels projets de recherche.

Des essais cliniques bien adaptés sont toujours nécessaires, mais ils seraient pour l'instant prématurés. Il faudra d'abord trouver 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. En effet, l'utilisation de dérivés cannabinoïdes entraîne fréquemment une somnolence accrue, des troubles de l'humeur de type euphorie, une confusion, de l'anxiété, des altérations passagères des perceptions visuelles ou auditives, des rêves étranges ou des hallucinations. De plus, les essais cliniques devraient être réalisés dans un domaine où il existe un besoin thérapeutique réel – le traitement de la douleur neuropathique, par exemple –, mais aussi chaque fois que les propriétés anti-inflammatoires ou anti-émétiques des cannabinoïdes leur confèrent un avantage par rapport aux thérapies actuelles.

Domaines de recherche sur l'utilisation des cannabinoïdes

Cannabinoïdes et douleur neuropathique

Depuis longtemps, des patients souffrant de douleurs chroniques utilisent le cannabis pour soulager leurs symptômes. Bien que le cannabis soit fumé, les doses ont tendance à être faibles et sont souvent prises seulement le soir pour favoriser le sommeil (Ware et coll., 2002). En se basant sur ces observations très précieuses, on mène actuellement une étude pilote afin de déterminer les effets du cannabis fumé sur l'intensité de la douleur chez des patients atteints de douleurs chroniques à la suite d'un traumatisme ou d'une opération (Ware et coll.). Trente-deux sujets reçoivent des doses de 25 mg de cannabis (marijuana) trois fois par jour par l'intermédiaire d'une pipe. Les patients utilisent quatre doses différentes de THC (0 %, 2,5 %, 6 % ou 9,5 %) sur une période de deux mois en double insu et de façon randomisée. Cette étude évalue

également les effets du cannabis fumé sur l'humeur et la qualité de vie.

Une autre étude est en train d'être mise sur pied. Elle portera sur l'innocuité du cannabis lors de son utilisation à long terme chez des patients souffrant de douleurs chroniques. Trois cent cinquante sujets qui utilisent du cannabis pour traiter leurs douleurs seront suivis pendant un an pour détecter d'éventuels effets indésirables liés à cette consommation et pour déterminer les effets du cannabis sur les poumons, la fonction endocrinienne et l'état neuropsychologique. Cette étude multicentrique (Ware et coll.), qui devrait durer trois ans, a reçu un financement des IRSC (COMPASS Study).

Cannabinoïdes et douleurs postopératoires

La douleur, les nausées et les vomissements sont les symptômes les plus déroutants ressentis par les patients dans la période postopératoire immédiate. Ces symptômes sont loin d'être anodins. En effet, la prise en charge de la douleur postopératoire est considérée comme sub-optimale, 80 % des patients rapportant des douleurs d'intensité moyenne à sévère. Les cannabinoïdes et en particulier le Δ^9 -THC ont été utilisés avec succès dans le soulagement des nausées et vomissements dus à la chimiothérapie anticancéreuse (Tramèr et coll., 2001). L'utilisation sublinguale de Δ^9 -THC synthétique (dronabinol) a été efficace dans le traitement des nausées rebelles pendant la période postopératoire (Taylor, communication personnelle, 1991, citée par Watcha et White, 1992). Ainsi, les cannabinoïdes peuvent contribuer au traitement non seulement des douleurs, mais aussi des nausées et des vomissements postopératoires.

Une seule étude clinique s'est intéressée au rôle des cannabinoïdes dans le traitement de la douleur postopératoire (Jain et coll., 1981). Les auteurs ont étudié un total de 56 patients

en orthopédie pendant les six heures suivant l'administration d'une dose unique (1,5 ou 3 mg, i.m.) de lévonantradol (un dérivé synthétique du Δ^9 -THC). La douleur a été réduite de manière significative avec le lévonantradol, mais la somnolence était un symptôme courant, important à doses élevées.

Une étude financée par le « Medical Research Council » de Londres est en cours au Royaume Uni (Holdcroft et coll. ; Imperial College School of Medicine, London³). Cette étude multicentrique intitulée CANPOP (pour « Trial of Cannabis for Acute Post-Operative Pain ») porte sur des patients devant subir une chirurgie orthopédique majeure ou une chirurgie gynécologique de type hystérectomie. Répartis en quatre groupes, ils reçoivent une gélule contenant soit des extraits de cannabis, soit du Δ^9 -THC, ou encore, un analgésique standard (non précisé) ou un placebo. D'autres analgésiques sont disponibles en tout temps, évidemment, au cas où les médicaments à l'étude se révéleraient inefficaces. L'objectif principal est l'évaluation de la douleur (par une échelle verbale analogique) dans les six heures suivant la chirurgie. Des résultats préliminaires de cette étude ont été présentés au Congrès européen des sociétés européennes de l'IASP (International Association for the Study of Pain) tenu à Prague en septembre 2003. Les premiers résultats semblent encourageants et l'on a pu démontrer que le Δ^9 -THC était efficace à des doses de 10 mg, mais pas à des doses de 5 mg (Holdcroft, présentation orale).

Une autre étude, cette fois au Canada (Beaulieu), financée récemment par les IRSC, vient de débiter et porte sur le rôle adjuvant d'un agoniste cannabinoïde de synthèse, la nabilone (Cesamet®), dans le traitement de la douleur postopératoire. Les patients sont recrutés après une chirurgie majeure (orthopédie, chirurgie mammaire, gynécologique, urologique ou plastique) et reçoivent 1 ou 2 mg de nabilone toutes les huit heures pendant 24 heures. La nabilone est associée à une pompe à

³ <http://www1.imperial.ac.uk/med/about/divisions/saic/aic/canpop.html>

morphine (ACP ou analgésie contrôlée par le patient). L'objectif principal est d'évaluer la quantité de morphine utilisée pendant les premières 24 heures dans chacun des groupes (groupe placebo = seulement morphine, groupes nabilone = morphine + 1 ou 2 mg de nabilone toutes les huit heures). Les objectifs secondaires sont la mesure de l'intensité de la douleur au repos et pendant les mouvements, l'incidence des nausées et vomissements ainsi que l'innocuité du médicament à l'essai (sommolence, qualité du sommeil, hallucinations...). Cette étude prospective, randomisée et à double insu, porte sur 160 patients.

Projets de recherche en laboratoire

Il est urgent de réaliser des essais cliniques afin de déterminer l'efficacité et l'innocuité du cannabis ou de ses dérivés dans le traitement de la douleur aiguë ou chronique. Des études en laboratoire sont toutefois encore nécessaires afin de résoudre divers problèmes, que nous décrivons maintenant.

En premier lieu, il est important de prendre en considération le fait que l'utilisation d'une cigarette de marijuana est très différente de celle de dérivés synthétiques du Δ^9 - comme le dronabinol, la nabilone ou le lévonantradol. Dans le cas de la cigarette, le patient inhale plus de 400 composés chimiques, dont environ 60 cannabinoïdes, alors que la prise d'un dérivé synthétique l'expose à un seul cannabinoïde. Un important défi pour les chercheurs soucieux d'exploiter pleinement les propriétés analgésiques des cannabinoïdes dans la pratique clinique sera de mettre au point une stratégie visant à diminuer ou à annuler les effets indésirables centraux des cannabinoïdes sans pour autant réduire les effets cliniques recherchés (Pertwee, 2001). Comme les effets secondaires centraux sont largement, voire entièrement, reliés aux récepteurs CB₁ localisés au niveau du cerveau, une des possibilités serait de se concentrer sur les cannabinoïdes responsables de l'analgésie en utilisant des cibles biologiques autres que les récepteurs CB₁. Ainsi, les récepteurs

CB₂, localisés essentiellement dans le tissu immunitaire et dont les agonistes sont dépourvus d'action centrale, pourraient être utilisés comme cible. Une autre stratégie envisageable pour minimiser les effets indésirables centraux des cannabinoïdes serait d'exploiter les augmentations du tonus de base du système endocannabinoïde qui semblent accompagner les processus inflammatoires ou les lésions nerveuses périphériques. Une troisième approche consisterait à exploiter les interactions synergiques qui existent entre les cannabinoïdes et les opioïdes dans le cadre de l'analgésie. Compte tenu de la présence de récepteurs CB₁ sur les neurones nociceptifs de la moelle épinière et du fait que l'administration intrathécale d'agonistes des récepteurs CB₁ produit une action antinociceptive chez l'animal, une autre possibilité très intéressante serait d'administrer des agonistes des récepteurs CB₁ par cette même voie. Enfin, il pourrait être pertinent de mettre au point des cannabinoïdes qui ne traverseraient pas directement la barrière hémato-encéphalique, tout en conservant leur capacité d'activer les récepteurs CB₁ situés en dehors du système nerveux central (Pertwee, 2001).

Chez l'humain, le développement de cannabinoïdes dotés d'une biodisponibilité jugée satisfaisante selon un mode d'administration acceptable (autre que la cigarette) est une étape majeure à considérer, avant même la mise en évidence des propriétés analgésiques des cannabinoïdes. Ainsi, de nouvelles voies de recherche en laboratoire consisteraient à développer des formes galéniques (gélules ou comprimés, aérosols, préparations sublinguales, vaporisateurs nasaux, timbres transdermiques, solutions pour injection intramusculaire ou intraveineuse) qui comprendraient l'ensemble des cannabinoïdes retrouvés dans la cigarette de marijuana. Certains laboratoires ont déjà réussi à développer un spray à base d'extraits de cannabis⁴. L'introduction d'une nouvelle molécule hydrosoluble, analogue du Δ^9 -THC (O-1057), à la fois agoniste des deux types de récepteurs cannabinoïdes et douée de propriétés cannabinoïdes incluant l'anal-

⁴ <http://www.gwpharm.com>

gésie, représente une percée importante (Pertwee et coll., 2000). De plus, dans une étude récente, on a évalué la pharmacocinétique des cannabinoïdes administrés en aérosol chez la souris comme nouvelle méthode d'administration (Lichtman et coll., 2000). Selon les auteurs, cette méthode serait tout a fait envisageable chez l'humain. Le développement de ces voies d'administration pourrait ainsi nous permettre une utilisation thérapeutique du cannabis sans nous soucier des effets délétères que provoque l'administration de marijuana.

Obstacles

En dépit de la disponibilité de sources de financement, d'un climat politique favorable et d'un potentiel réel pour l'utilisation des cannabinoïdes à des fins médicales, seulement deux petites études pilotes et une grande étude d'innocuité ont reçu un soutien financier au cours de cette période de quatre ans pendant laquelle le Canada proposait des subventions. Il est raisonnable de se demander pourquoi l'on a entrepris si peu de recherches. Selon des estimations non officielles, 19 demandes de subventions ont été faites dans le cadre du PRUMFM, mais seulement une a été couronnée de succès. Il est possible que plusieurs de ces demandes n'aient pas été suffisamment méritoires sur le plan scientifique pour obtenir un financement, mais il est également possible que des obstacles à la conduite de telles recherches continuent d'exister. Santé Canada a longtemps insisté pour que les subventions de recherche soient utilisées pour l'étude de la marijuana fumée en se basant sur les deux principes suivants :

1. il s'agit de la forme courante utilisée par les Canadiens ; et
2. toute présentation autre que fumée pourrait (ou devrait) être la responsabilité de l'industrie pharmaceutique qui, ainsi, financerait ces projets cliniques avec ses propres budgets de recherche et de développement.

Néanmoins, certains problèmes comme l'estimation de la dose appropriée sont difficiles à

résoudre en dehors d'un cadre de recherche conventionnel utilisé par l'industrie pharmaceutique : études d'innocuité de phase I, études de recherche de doses de phase II, études d'efficacité de phase III et études de surveillance post-marketing de phase IV. Essayer de lancer des études de phase III sans disposer d'études d'innocuité ou de doses est une cause perdue d'avance.

Conclusion

La recherche sur les propriétés du cannabis dans le traitement de la douleur en est encore à ses débuts malgré l'utilisation de ce produit à cette fin depuis des millénaires et en dépit des progrès récents réalisés dans la pharmacologie de cette substance. Néanmoins, on note un certain regain d'intérêt pour l'analgésie induite par les cannabinoïdes. Les agonistes des récepteurs cannabinoïdes sont actifs dans les modèles animaux de douleur. De plus, certaines données recueillies chez l'humain laissent croire que les cannabinoïdes seraient efficaces contre les douleurs postopératoires ou cancéreuses ainsi que celles du membre fantôme, de même que celles associées à la sclérose en plaques et à des lésions de la moelle épinière. Des études cliniques portant sur des dérivés cannabinoïdes ou le cannabis lui-même administrés par inhalation ont été financées par l'industrie pharmaceutique et sont en préparation ou en cours. Un des choix à faire sera de privilégier soit des extraits complets de la plante, soit un des nombreux principes actifs (principalement le ⁹-THC) contenus dans le cannabis. Les problèmes liés à 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 au Canada et ailleurs sont très attendus. Ils aideront à connaître la place que prendront les cannabinoïdes dans l'arsenal thérapeutique contre la douleur.

Références

- Beaulieu, P., & Rice, A. S. (2002). Pharmacologie des dérivés cannabinoïdes : applications au traitement de la douleur ? *Ann Fr Anesth Réanim*, 21, 493-508.
- Campbell, F. A., Tramèr, M. R., Carroll, D., Reynolds, D. J., Moore, R. A., & McQuay, H. J. (2001). Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *BMJ*, 323, 1-6.
- Chatterjee, A., Almahrezi, A., Ware, M., & Fitzcharles, M. A. (2002). A dramatic response to inhaled cannabis in a woman with central thalamic pain and dystonia. *J Pain Symptom Manage*, 24(1), 4-6.
- Di Marzo, V., & Deutsch, D. G. (1998). Biochemistry of the endogenous ligands of cannabinoid receptors. *Neurobiol Dis*, 5, 386-404.
- Dunn, M., & Davis, R. (1974). The perceived effects of marijuana on spinal cord injured males. *Paraplegia*, 12, 175.
- Evans, F. J. (1991). The separation of central from peripheral effects on a structural basis. *Planta Med*, 57, S60-7.
- Finnegan-Ling, D., & Musty, R. E. (1994). *Marinol and phantom limb pain: a case study: Proceedings of the International Cannabis Research Society* (p. 53).
- Gaoni, Y., & Mechoulam, R. (1964). Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc*, 86, 1646-7.
- Grinspoon, L., & Bakalar, J. B. (1993). *Marihuana, the forbidden medicine*. New Haven and London: Yale University Press.
- Hays, H. (2001). Marijuana for the management of proximal myotonic myopathy. *J Pain Symptom Manage*, 21(4), 267-9.
- Hohmann, A. G. (2002). Spinal and peripheral mechanisms of cannabinoid antinociception: behavioral, neurophysiological and neuroanatomical perspectives. *Chem Phys Lipids*, 121, 173-90.
- Holdcroft, A., Smith, M., Jacklin, A., Hodgson, H., Newton, F., & Evans, F. (2001). Pain relief with oral cannabinoids in familial Mediterranean fever. *Anaesthesia*, 52(5), 483-6.
- Instituts de recherche en santé du Canada. (2003). Initiative d'étude ouverte sur l'innocuité de la marijuana [Communiqué]. Dans *Appel de demandes*. Ottawa :Auteur. Tiré de <http://www.cihr-irsc.gc.ca/f/services/4625.shtml>
- International Narcotics Control Board. (2003). *Role of INCB*. Retrieved from <http://www.incb.org/e/>
- Jain, A. K., Ryan, J. R., mCMahon, F. G., & Smith, G. (1981). Evaluation of intramuscular levonantradol and placebo in acute postoperative pain. *J Clin Pharmacol*, 21, 320S-326S.
- Lichtman, A. H., Peart, J., Poklis, J. L., & coll. (2000). Pharmacological evaluation of aerosolized cannabinoids in mice. *Eur J Pharmacol*, 399, 141-9.
- Lindstrom, P., Lindblom, U., & Boreus, L. (1987). *Lack of effect of cannabidiol in sustained neuropathia*. Melbourne: Marijuana '87 International Conference on Cannabis.
- Malan, T. P., Ibrahim, M. M., Vanderah, T. W., Makriyannis, A., & Porreca, F. (2002). Inhibition of pain responses by activation of CB2 cannabinoid receptors. *Chem Phys Lipids*, 121, 191-200.
- Maurer, M., Henn, V., Dittrich, A., & Hofmann, A. (1990). Delta-9-tetrahydrocannabinol shows antispastic and analgesic effects in a single case double-blind trial. *Eur Arch Psych Clin Neurosci*, 240, 1-4.
- McGill University Health Center, Pain Center. (2001, July). Cannabis on trial [Press release]. In *Patient Care Referral Information Staff Research*. Montreal:Author. Retrieved from <http://ww2.mcgill.ca/paincentre/press.htm>
- Notcutt, W., Price, M., Blossfeldt, P., & Chapman, G. (1999). Clinical experience of the synthetic cannabinoid nabilone for chronic pain. In G. G. Nahas, K. M. Sutin, D. J. Harvey, & S. Agurell (Eds.), *Marihuana and Medicine* (pp. 567-572). Totowa: Humana Press.
- Noyes, R., Brunk, S. F., Avery, D. A., & Canter, A. C. (1975). The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. *Clin Pharmacol Ther*, 18, 84-9.

- Noyes, R., Brunk, S. F., Baram, D. A., & Canter, A. (1975). Analgesic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol. *J Clin Pharmacol*, *15*, 139-43.
- Pertwee, R. G. (1997). Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol Ther*, *74*, 129-80.
- Pertwee, R. G. (2001). Cannabinoid receptors and pain. *Prog Neurobiol*, *63*, 569-611.
- Pertwee, R. G., Gibson, T. M., Stevenson Ross, R. A., Banner, W. K., Saha, B., & coll. (2000). O-1057, a potent water-soluble cannabinoid receptor with antinociceptive properties. *Br J Pharmacol*, *129*, 1577-84.
- Petro, D. J. (1980). Marihuana as a therapeutic agent for muscle spasm and spasticity. *Psychosomatics*, *21*, 81-5.
- Raft, D., Gregg, J., Chia, J., & Harris, L. (1997). Effects of intravenous tetrahydrocannabinol on experimental and surgical pain. Psychological correlates of the analgesic response. *Clin Pharmacol Ther*, *21*, 26-33.
- R.v. Parker* (2000-07-31) ONCA C 28732. Retrieved from <http://www.ontariocourts.on.ca/decisions/2000/july/parker.htm>
- Santé Canada. (1999a). Le ministre Rock dépose un rapport de situation sur le plan de recherche concernant l'utilisation de la marijuana à des fins médicinales [Communiqué]. Dans *Santé Canada en direct*. Ottawa :Auteur. Tiré de http://www.hc-sc.gc.ca/francais/media/communiques/1999/99_80f.htm
- Santé Canada. (1999b, May). Document d'orientation provisoire [Communiqué]. Dans *Santé Canada en direct*. Ottawa :Auteur. Tiré de http://www.hc-sc.gc.ca/francais/media/communiques/1999/99_71f.htm
- Santé Canada. (2000). Attribution du marché pour la production de marijuana propre à la recherche [Communiqué]. Dans *Santé Canada en direct*. Ottawa :Auteur. Tiré de http://www.hc-sc.gc.ca/francais/media/communiques/2000/2000_116f.htm
- Santé Canada. (2001). Allan Rock annonce une réglementation de la marijuana à des fins médicales et un rapport d'étape sur le recherche et l'approvisionnement au pays [Communiqué]. Dans *Santé Canada en direct*. Ottawa :Auteur. Tiré de http://www.hc-sc.gc.ca/francais/media/communiques/2001/2001_73f.htm
- Santé Canada. (2002). Marijuana médicale [Communiqué]. Dans *Santé Canada en direct*. Ottawa :Auteur. Tiré de <http://www.hc-sc.gc.ca/francais/protection/marijuana.html>
- Santé Canada. (2003, Décembre). Règlement modifiant le Règlement sur l'accès à la marihuana à des fins médicales. Dans *Gazette du Canada*. Ottawa : Gouvernement du Canada. Tiré de <http://canadagazette.gc.ca/partII/2003/20031217/html/sor387-f.html>
- Tramèr, M. R., Carrol, D., Campbell, F. A., Reynolds, D. J., Moore, R. A., & McQuay, H. J. (2001). Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ*, *323*, 1-8.
- Walker, J. M., & Huang, S. M. (2002). Cannabinoid analgesia. *Pharmacol Ther*, *95*, 127-35.
- Walker, J. M., Strangman, N. M., & Huang, S. M. (2001). Cannabinoids and pain. *Pain Res Manag*, *6*, 74-9.
- Ware, M. A., Doyle, C. R., Woods, R., Lynch, M. E., & Clark, A. J. (2003). Cannabis use for chronic non-cancer pain: results of a prospective survey. *Pain*, *102*, 211-6.
- Ware, M. A., Gamsa, A., Persson, J., & Fitzcharles, M. A. (2003). Cannabis for chronic pain: Case series and implications for clinicians. *Pain Res Manag*, *7*(2), 95-9.
- Wakeford vs The Queen (1999-05-06), Superior Court of Justice, Toronto Region. Retrieved from <http://web.archive.org/web/20010608053645/http://www.interlog.com/~wakeford/victory1.htm>
- Watcha, M. F., & White, P. F. (1992). Postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology*, *77*, 162-84.