

## La place des cannabinoïdes dans le soulagement de la douleur

### Introduction

Le cannabis constitue la troisième drogue illicite la plus consommée après le tabac et l'alcool<sup>(1)</sup>. Avec les années, on a attribué au cannabis des vertus thérapeutiques et prétendu qu'il avait des propriétés antiémétiques, anticonvulsivantes et analgésiques<sup>(1,2)</sup>. Le cannabis est utilisé dans le traitement de la douleur depuis plusieurs siècles et la découverte récente des cannabinoïdes endogènes et de leur mode d'action a contribué à stimuler la recherche<sup>(3)</sup>. Au cours des dernières années, l'utilisation thérapeutique du cannabis et de ses dérivés a suscité beaucoup d'intérêt, en particulier dans le domaine de l'analgésie. Ce bulletin se propose de présenter une mise à jour des données concernant l'utilisation du dronabinol (Marinol<sup>MD</sup>) et de la nabilone (Cesamet<sup>MD</sup>) dans le traitement de la douleur.

### Généralités sur les cannabinoïdes

Deux types de récepteurs des cannabinoïdes ont été identifiés : les récepteurs CB<sub>1</sub>, découverts en 1988 et les récepteurs CB<sub>2</sub>, en 1992. Ces récepteurs sont présents dans le corps humain en nombre dix fois plus important que celui des opioïdes. Les récepteurs CB<sub>1</sub> sont principalement retrouvés dans les systèmes nerveux central et périphérique (noyaux gris centraux, cortex cérébral, hippocampe, cervelet, moelle épinière), alors que les récepteurs CB<sub>2</sub> sont exprimés de façon prédominante dans les tissus périphériques. Ces deux types de récepteurs sont transmembranaires et couplés à la protéine G<sup>(4)</sup>. Les récepteurs CB<sub>1</sub> sont fréquemment localisés dans les terminaisons nerveuses, ce qui laisse croire qu'ils agissent comme modulateurs présynaptiques de la libération de neurotransmetteurs. Les récepteurs des cannabinoïdes CB<sub>1</sub> sont présents en densité élevée dans plusieurs régions impliquées dans le processus de la douleur à la périphérie, dans le système nerveux central et dans la moelle épinière. Les cannabinoïdes pourraient ainsi produire leur effet analgésique à ces trois endroits, ce qui leur conférerait un mode d'action unique<sup>(4,5)</sup>.

Les récepteurs CB<sub>2</sub> sont, quant à eux, absents du système nerveux central et se retrouvent dans les tissus immunitaires dont la rate, les amygdales, les monocytes et les

lymphocytes B et T. De par leur localisation, on peut penser qu'ils jouent un rôle important dans la douleur inflammatoire<sup>(3)</sup>.

Il est important de souligner que les récepteurs des cannabinoïdes se retrouvent en très faible quantité dans la zone cardio-respiratoire du tronc, ce qui rend l'usage thérapeutique des cannabinoïdes sécuritaire en cas de surdose<sup>(5)</sup>. Enfin, des ligands endogènes ont également été identifiés, principalement l'anandamide (arachidonoyl éthanolamide) et le 2-arachidonoyl glycérol (2-AG), qui exercent tous deux des effets semblables mais moins puissants que les cannabinoïdes exogènes<sup>(1)</sup>.

### Propriétés des cannabinoïdes

Deux cannabinoïdes sont actuellement en vente au Canada sur prescription : le dronabinol (Marinol<sup>MD</sup>), forme synthétique du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) et la nabilone (Cesamet<sup>MD</sup>), analogue du THC. Les propriétés pharmacocinétiques de ces deux molécules de même que celles de la marijuana sont décrites dans le tableau I. Il est à souligner que les propriétés de la marijuana peuvent difficilement être comparées avec celles des cannabinoïdes commercialisés. En effet, la marijuana contient plus de 400 composés chimiques, dont une soixantaine de cannabinoïdes, qui peuvent interagir ensemble et moduler l'effet du THC. Une autre différence, pour le consommateur, c'est qu'il est plus facile pour lui d'ajuster sa dose avec la marijuana puisqu'il peut cesser l'inhalation lorsqu'il a obtenu l'effet désiré, ce qui n'est pas le cas avec la nabilone et le dronabinol<sup>(6)</sup>.

### Dronabinol (Marinol<sup>MD</sup>)

Les indications officielles du dronabinol sont le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie et l'anorexie associée à une diminution de la masse corporelle dans le SIDA<sup>(7)</sup>. Après administration orale du dronabinol, 90-95 % de la dose est absorbée mais seulement 10-20 % atteint la circulation sanguine en raison d'un premier passage hépatique important. Les isoenzymes 2C9, 2C19 et 3A4 du cytochrome P450 sont impliqués dans son métabolisme. Il est important de souligner que le dronabinol est un inhibiteur du CYP 3A4, ce qui lui confère un potentiel d'interactions considérable notamment en inhibant le métabolisme de plusieurs antiviraux (Ritonavir<sup>MD</sup>, Saquinavir<sup>MD</sup>). La réponse initiale est notée en 30 à 60 minutes et l'effet maximal est atteint en 2 à 4 heures

par la suite. Sa durée d'action du produit est de 5 à 6 heures<sup>(1,6,7)</sup>. Toutefois, en raison de sa grande liposolubilité, le dronabinol est séquestré dans les tissus graisseux, dont il n'est relâché que lentement et de façon variable dans le plasma, ce qui rend sa titration difficile<sup>(1)</sup>. Plus de 50 % de la dose est éliminée dans les fèces et 10-15 %, dans les urines. Les principaux effets indésirables (3-10 %) sont les suivants : somnolence, étourdissements, euphorie et anomalies cognitives. Son élimination retardée du corps a des conséquences sur l'accomplissement de tâches complexes comme la conduite d'un véhicule. Le dronabinol est offert en capsules de 2,5 mg, 5 mg et 10 mg. Il fait partie de la liste des médicaments d'exception à la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) qui en reconnaît les indications suivantes : nausées et vomissements graves liés à la chimiothérapie et nausées et vomissements non liés à la chimiothérapie réfractaires au traitement antiémétique traditionnel<sup>(8)</sup>.

## Nabilone (Césamet<sup>MD</sup>)

La nabilone est indiquée officiellement dans le soulagement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie<sup>(9)</sup>. L'absorption orale du produit est presque complète (95 %), mais il subit un premier passage hépatique important qui réduit sa biodisponibilité à 20 %. Son action débute en 60 à 90 minutes et ses concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 2 heures. Deux voies sont impliquées dans son métabolisme, soit une réduction enzymatique et, à un niveau plus important, une oxydation enzymatique par l'intermédiaire surtout de l'isoenzyme 2C9 du cytochrome P450 mais aussi, à un moindre degré, de l'isoenzyme 3A4. La nabilone n'exerce pas d'effet inhibiteur ou inducteur. La demi-vie de la molécule mère est de 2 heures et celle de son principal métabolite actif est de 30 heures. La durée d'action est de 8 à 12 heures. L'élimination est de 65 % dans les fèces et de 20 % dans les urines. Les principaux effets indésirables sont les suivants : somnolence (66 %), vertiges (58,8 %), agitation psychologique (38,8 %) et sécheresse de la bouche (21,6 %). La nabilone est offerte en capsules de 1 mg. À noter qu'il est également recommandé, avec ce produit, d'éviter les tâches qui exigent de la vigilance<sup>(6)</sup>. La nabilone est inscrite à la liste générale des médicaments assurés par la RAMQ, ce qui facilite son accès. Elle est considérée comme un stupéfiant<sup>(10)</sup>.

## Études cliniques

Il existe peu de données cliniques permettant de justifier l'intérêt de ces produits en analgésie mais bon nombre de comptes rendus anecdotiques et d'études à petite échelle ont donné des résultats intéressants.

Les recherches indiquent une interaction entre le système des cannabinoïdes et celui des opioïdes, ce qui permet de croire que l'administration concomitante de ces deux agents pourrait produire des effets additifs ou synergiques favorables<sup>(11,12)</sup>. En effet, on prétend que les cannabinoïdes augmentent la synthèse ou la libération des opioïdes endogènes, ou les deux. De même, l'administration de la naltrexone ne s'oppose pas à l'action des cannabinoïdes, ce qui est en faveur de leur complémentarité<sup>(2,13)</sup>.

Il est rapporté que, dans une étude à double insu comparant des doses uniques de 10 mg et 20 mg de THC à des doses de codéine de 60 mg et 120 mg chez des sujets souffrant de douleur chronique d'origine cancéreuse, la dose de 20 mg de THC s'est révélée comparable aux deux doses de codéine pour son efficacité analgésique<sup>(2,14)</sup>. Cependant, le fait qu'une dose unique ait été utilisée et que le type de douleur ne soit pas décrit de façon adéquate limite la portée de ces résultats.

Une méta-analyse de neuf études randomisées des années 1970 à 1990, regroupant 222 sujets souffrant de douleur aiguë post-opératoire, de douleur chronique d'origine cancéreuse ou non, a permis d'affirmer que 10 mg de THC est équivalent en terme d'analgésie à 60 mg de codéine avec toutefois des effets dépressifs du système nerveux central plus importants<sup>(15)</sup>. Mais cette publication a été très critiquée pour plusieurs raisons : d'abord, le nombre de sujets limité, puis le fait que trois types de douleur aient été étudiées et que certaines études n'aient porté que sur un seul sujet et, finalement, les différentes préparations de cannabinoïdes utilisées et les différentes voies d'administration employées, ce qui rend difficile l'interprétation des résultats<sup>(16)</sup>.

Un essai clinique de la nabilone pour le traitement de la douleur chronique réfractaire au traitement usuel a été réalisé au Royaume-Uni ; il a porté sur 60 sujets aux prises avec divers types de douleurs, comme celle de la sclérose en plaques, la douleur neuropathique, la douleur d'origine cancéreuse et la douleur par atteinte de la moelle épinière. On a observé une amélioration chez 18 malades, des résultats mitigés ou des effets indésirables chez 15 malades et une absence de résultats favorables chez 27 sujets. Les bienfaits ont semblé plus importants chez les sujets souffrant de douleur neuropathique et de sclérose en plaques. Le caractère réfractaire des sujets inclus dans cette étude revêt une importance capitale puisque les cannabinoïdes produisent un résultat bénéfique chez 30 % de cette clientèle<sup>(17)</sup>. Il faut toutefois souligner que cette étude ne comportait pas de groupe témoin et que la diversité des types de douleur ne permet pas de formuler des conclusions valables.

Le cas de deux adolescents ayant des douleurs neuropathiques réfractaires chroniques a également été

publié. Une diminution de l'intensité de la douleur de 45 % a été obtenue chez l'un des deux avec l'utilisation du dronabinol tandis que la douleur est demeurée inchangée chez l'autre. Les deux sujets ont noté une amélioration fonctionnelle (performance académique, humeur et sommeil) en cours de traitement<sup>(18)</sup>.

Une étude pilote ouverte de 12 semaines chez sept individus avec des douleurs neuropathiques réfractaires n'a pas réussi à mettre en évidence des effets significatifs du dronabinol dans le soulagement de la douleur<sup>(19)</sup>.

Au Canada, la possession et la production de marijuana ont récemment été permises à des fins médicales chez trois catégories de malades :

1. Première catégorie : symptômes liés à une maladie en phase terminale lorsqu'on prévoit le décès du malade dans les 12 mois qui suivent ;
2. Deuxième catégorie : symptômes présents dans certaines affections graves (sclérose en plaques, lésion de la moelle osseuse, maladie de moelle osseuse, cancer, infection au VIH ou SIDA avéré, formes graves d'arthrite, épilepsie) ;
3. Troisième catégorie : symptômes pathologiques graves autres que ceux décrits dans les catégories précédentes lorsque les traitements conventionnels ont échoué.

**Préparé par :** Karine Bernatchez, B. Pharm., M. Sc.

**Révisé par :** Michèle Plante, pharmacienne à l'Hôtel-Dieu de Québec (CHUQ)

Jacques Boulay, MD, FRCPC, hématologue à l'hôpital Saint-François d'Assise

**Mme Bernatchez était résidente au CHUQ au moment de la rédaction de cet article.**

#### Références

1. Baker D, Pryce G, Giovannoni G, Thompson AJ. The therapeutic potential of cannabis. *Lancet Neurol* 2003 ;2(5) :291-8.
2. Walsh D, Nelson KA, Mahmoud FA. Established and potential therapeutic applications of cannabinoids in oncology. *Support Care Cancer* 2003 ;11 :137-43.
3. Walker JM, Huang SM. Endocannabinoids in pain modulation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002 ;66(2-3) :235-42.
4. Iversen L, Chapman V. Cannabinoids : a real prospect for pain relief ? *Curr Opin Pharmacol* 2002 ;2(1) :50-5.
5. Walker JM, Huang SM. Cannabinoid analgesia. *Pharmacol Ther* 2002;95(2) :127-35.
6. Néron A. La marijuana au fil du temps – I. *Le Médecin du Québec* 2001 ;36(12) :117-24.
7. Solvay Pharma. Monographie du Marinol<sup>MD</sup> (dronabinol). Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques 2004.
8. Régie de l'assurance maladie du Québec. (Page consultée le 17 janvier 2005). Liste des médicaments assurés, édition 15-22 déc. 2004). Annexe IX-Liste des médicaments d'exception avec les indications reconnus pour leur paiement, [En ligne]. Adresse URL : <http://www.ramq.gouv.qc.ca>.

Une déclaration attestant qu'on a essayé ou envisagé tous les traitements conventionnels doit être fournie par un médecin dans les cas relevant de la première catégorie, par un spécialiste pour la deuxième catégorie et par deux spécialistes pour la troisième catégorie<sup>(20)</sup>. La démarche est fastidieuse. Pour plus de renseignements, veuillez consulter le site de Santé Canada sur la Toile.

## Conclusion

Bien que les cannabinoïdes aient donné des résultats encourageants récemment, de nouvelles études contrôlées sont nécessaires. Il n'existe à l'heure actuelle aucune preuve démontrant la supériorité de ces substances sur les opioïdes de faible puissance comme la codéine. Leurs effets indésirables semblent également plus inconfortables. Les cannabinoïdes pourraient se tailler une place intéressante dans les cas de douleur neuropathique réfractaire au traitement conventionnel mais les rapports sont encore conflictuels. Actuellement, une étude dirigée par le Dr Mark Wara, du Centre de la douleur chronique de la faculté de médecine de l'université McGill et portant sur l'innocuité et l'efficacité de la marijuana fumée en ce qui concerne la douleur neuropathique, est en cours<sup>(21)</sup>. Nous attendons les résultats de cette étude avec grand intérêt.

9. ICN Canada limitée. Monographie du Cesamet<sup>MD</sup> (nabilone). Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques 2004.
10. Régie de l'assurance maladie du Québec. (Page consultée le 17 janvier 2004). Liste des médicaments assurés. Édition 15-22 déc. 2004. Section 56.00 Gastro-intestinaux, [En ligne]. Adresse URL : <http://www.ramq.gouv.qc.ca>.
11. Walker JM, Stangman NM, Huang SM. Cannabinoids and pain. *Pain Res Manage* 2001 ;6(2) :74-9.
12. Ripamonti C, Dickerson ED. Strategies for the treatment of cancer pain in the new millennium. *Drugs* 2001 ;61(7) :955-77.
13. Hamann W, di Vadi PP. Analgesic effects of the cannabinoid analogue nabilone is not mediated by opioid receptors. *Lancet* 1999 ;353(9152) :560.
14. Williamson EM, Evans FJ. Cannabinoids in clinical practice. *Drugs* 2000 ;60(6) :1303-14.
15. Campbell FA, Tramèr MR, Carroll D, Reynolds JM, Moore RA, McQuay HJ. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain ? A qualitative systematic review. *BMJ* 2001 ;323 :1-5.
16. Néron A. La marijuana au fil du temps – II. Le Médecin du Québec 2002 ; 37(2) :107-12.
17. Notcutt W, Price M, Blossfeldt P, Chapman G. Clinical experience of the synthetic cannabinoid nabilone for chronic pain. *Marihuana and Medicine, Humana Press* 1999 :567-572.
18. Rudich Z, Stinson J, Jeavons M, Brown SC. Treatment of chronic intractable neuropathic pain with dronabinol : case report of two adolescents. *Pain Res Manag.* 2003 ;8(4) :2214
19. Clermont-Gnamien S, Atlani S, Attat N, Le Mercier F, Guirimand F, Brasseur L. Utilisation thérapeutique du  $\Delta$ -9-tétrahydrocannabinol (dronabinol) dans les douleurs neuropathiques réfractaires. *Presse Med* 2002 ; 31(39 pt 1) :1840-5.
20. Santé Canada. (Page consultée le 17 juillet 2004). Accès à la marihuana à des fins médicales-fonctionnement de la réglementation, [En ligne]. Adresse URL : <http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/bamc/information.htm>
21. Santé Canada. (Page consultée le 17 juillet 2004). Recherche sur la sécurité et l'efficacité de la marihuana fumée, [En ligne]. Adresse URL : <http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/bamc/information2.htm>
22. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet* 2003;42(4) :327-60.

Tableau I - Caractéristiques des cannabinoïdes<sup>(1, 6, 7, 9, 22)</sup>

Structure	Dronabinol (Marinol <sup>MD</sup> )	Nabilone (Cesamet <sup>MD</sup> )	Marijuana fumée
Source	THC synthétique	Analogue du THC	THC et autres cannabinoïdes
Biodisponibilité	10-20 % après le premier passage hépatique	20 % après le premier passage hépatique	10-25 %
Volume de distribution	Liposoluble (très large)	Liposoluble (très large)	Liposoluble (très large)
Début d'action	30-60 minutes	60-90 minutes	6-20 minutes
Effet maximal	2-4 heures	2 heures	30-120 minutes
Demi-vie	60 heures	2 heures Métabolite (carbinol) : 35 heures	Jours à semaines
Durée d'action	5-6 heures	8-12 heures	170-240 minutes
Métabolisme	Isoenzymes 2C9, 2C19 et 3A4 du cytochrome P450	Réduction enzymatique Oxydation enzymatique (2C9, 3A4)	Isoenzymes 2C9, 2C19, et 3A4 du cytochrome P450
Élimination	50 % fèces 10-15 % urines	65 % fèces 20 % urines	65-80 % fèces 20-35 % urines

Toute reproduction, en tout ou en partie, de cette publication ne doit être faite que sous autorisation écrite du pharmacien coordonnateur du Centre d'information sur le médicament.