

Le cannabis est-il un médicament ?

Depuis plus de 20 ans, l'usage du cannabis est préconisé aux Etats-Unis pour soulager toute une série de douleurs. Elle serait efficace en cas de douleurs chroniques, pour stimuler l'appétit des malades du sida, contre les nausées et les vomissements provoqués par la chimiothérapie chez les cancéreux, en cas d'asthme, de glaucome (augmentation de la pression interne de l'œil) et de sclérose en plaques. De nombreux fumeurs de marijuana ont rapporté que leurs symptômes étaient atténués et qu'ils se sentaient mieux. A la suite de consultations populaires, les médecins de 10 Etats américains ont été autorisés à prescrire la marijuana en tant que médicament.

Mais de nombreuses questions sont restées sans réponse :

- Le cannabis est-il vraiment efficace ?
- Peut-on faire courir au patient le risque d'un cancer en lui faisant fumer des fragments de plantes séchées qui contiennent des centaines de substances chimiques dont certaines sont cancérogènes ?
- Ne devrait-on pas attendre que le produit soit disponible sous forme de comprimés ou de gouttes ?
- Qu'en est-il des effets secondaires ?

La question la plus importante est la suivante : La marijuana répond-elle aux exigences élevées des autorités sanitaires pour être autorisée comme médicament ?

Les cannabinoïdes

La marijuana est constituée des fleurs femelles non fécondées et des feuilles séchées du chanvre indien. L'effet euphorisant du chanvre est produit par les 60 cannabinoïdes qu'elle contient, en particulier le **delta-9-tétracannabinol** (THC), son précurseur biologique, le **cannabidiol** (CBD) et le **cannabinol** (CBN), produit de dégradation du THC. Ces substances stimulent les récepteurs aux cannabinoïdes du système nerveux central. Les activateurs endogènes de ces récepteurs s'appellent **endocannabinoïdes** et jouent un rôle important dans la modulation de nombreux processus neuronaux.

Cannabinoïdes endogènes

Il y a 15 ans seulement, on a découvert chez l'homme les récepteurs aux cannabinoïdes CB1 et CB2. Le corps humain possède plus de récepteurs CB1 que de tous les récepteurs de la dopamine, de la sérotonine et de la noradrénaline réunis. La substance endogène qui se fixe sur ces récepteurs et y produit ses effets est l'**anandamide**. Le rôle du système de récepteurs de l'anandamide est encore mystérieux.

La majorité des récepteurs CB1 sur lesquels se fixent l'anandamide et le THC sont localisés dans le cerveau, avant tout dans le lobe frontal (motivation, planification), dans les ganglions basaux et dans le cervelet (responsable de la coordination des mouvements). Dans le système limbique, on trouve ces récepteurs avant tout dans l'hypothalamus (régulation de la prise de nourriture et du poids). On en trouve également beaucoup dans l'hippocampe (mémoire). Leur présence relativement rare dans le tronc cérébral, où se trouve le centre respiratoire, explique pourquoi on ne peut pas mourir d'une overdose de cannabinoïdes.

Les récepteurs CB2 sont répartis dans la plupart des organes, particulièrement dans la rate, les testicules et les cellules immunitaires.

Résorption du cannabis dans l'organisme

Il existe différents modes de résorption de la marijuana, plus précisément du THC :

- **Fumer la marijuana** conduit à sa résorption rapide avec une concentration plasmatique immédiate élevée. Un inconvénient important consiste dans le fait que le sujet inhale une quantité de goudrons trois fois plus élevée qu'avec la fumée de cigarettes. Les conséquences sont à peu près équivalentes à celles d'une forte consommation de cigarettes: douleurs pulmonaires, bronchites chroniques, expectorations, essoufflement, respiration haletante, pneumonie, cancer du poumon.

- **THC synthétique sous forme de comprimés, d'inhalation ou de spray oral.** Pour éviter l'absorption d'un médicament par la fumée, on a testé du THC de synthèse sous forme de comprimés, d'inhalation ou de spray oral.

Les comprimés de **Marinol**, THC synthétique, peuvent être prescrits depuis 1985 aux USA, de même qu'en Angleterre sous le nom de **Nabilon** et en Allemagne sous le nom de **Dronabinol**. On y a recours pour combattre les nausées chez les cancéreux sous chimiothérapie et pour stimuler l'appétit des malades du sida. Mais des études ont montré que lorsqu'il est avalé, le THC présente une biodisponibilité non prédictible et très variable d'un individu à l'autre.

Depuis peu, un spray oral est disponible en Angleterre sous le nom de **Sativex**. C'est un extrait de cannabis dont la biodisponibilité est plus constante que celle des comprimés.

Les suppositoires de THC ont une bonne biodisponibilité, entraînent un taux plasmatique constant et sont par conséquent plus efficaces que les comprimés. Pour les patients qui souffrent de nausées et de vomissements causés par une chimiothérapie, les suppositoires sont certainement une bien meilleure forme galénique. Mais pour le moment, ils n'existent pas sur le marché.

Dès que le THC liposoluble parvient dans l'organisme, il est absorbé par les tissus graisseux et stocké provisoirement. La demi-vie dans l'organisme, c'est-à-dire le temps qu'il faut pour que la moitié du THC soit éliminée, est d'environ une semaine. Cette longue demi-vie complique le dosage et implique un risque d'accumulation de la substance dans le corps et d'intoxication.

Développement de nouveaux médicaments

Dans le monde entier, les normes auxquelles un médicament doit répondre pour pouvoir être mis sur le marché sont - cela se comprend - très strictes. Elles concernent essentiellement la **qualité**, la **sécurité** et l'**efficacité**.

1. La qualité

Exigences: Il faut mettre au point des formes posologiques constantes dont la composition est parfaitement connue. Sans dosages constants, on ne peut pas effectuer d'essais cliniques. Toutes les substances actives doivent être identifiées et leurs caractéristiques chimiques connues. La pureté de la substance active doit avoir été testée. Il existe des seuils à ne pas dépasser pour d'éventuelles impuretés telles que pesticides, bactéries, champignons, engrais et leurs produits de dégradation. Ces tests doivent être reconnus et répliquables dans n'importe quel autre laboratoire.

La marijuana contient plus de 400 substances chimiques dont les quantités varient selon les cultures et les variétés. Beaucoup d'entre ces substances sont encore inconnues. Les concentrations de THC et des autres cannabinoïdes varient également. C'est pourquoi il n'a pas été possible jusqu'ici de standardiser les composants actifs. La marijuana est fréquemment polluée par des champignons, des engrais et des pesticides.

Toutes les revues de la littérature sur la marijuana ou le THC déplorent l'emploi de compositions différentes des substances à tester. Certaines études ont été menées avec de la marijuana, d'autres avec du THC de synthèse, comme le Marinol ou le Nabilon, d'autres encore avec du Cannabinol ou avec du Lenonantradol administré en intramusculaire.

2. La sécurité

Les dommages physiologiques et psychologiques de même que la dépendance qu'entraîne le fait de fumer la marijuana sont importants.

Effets sur l'organisme : le principal risque sont les atteintes des poumons. Le sujet inhale des centaines de substances cancérigènes. Il en résulte un risque accru de cancer des voies respiratoires et des affections chroniques des poumons.

La marijuana, de même que le THC de synthèse, s'attaquent également au **cerveau**. Ils provoquent notamment des troubles de la perception et de la coordination motrice. Tous ces effets ont des conséquences sur le comportement des conducteurs et sur la sécurité de nombreux postes de travail. En raison de la longue demi-vie de la marijuana, sa consommation représente un risque notamment pour ceux qui travaillent dans l'industrie chimique, dans les centrales électriques, dans l'industrie des machines, pour les conducteurs de locomotives.

La marijuana provoque également des **troubles des systèmes hormonal et immunitaire**.

Effets sur le psychisme : Fumer de la marijuana peut provoquer des crises d'anxiété, des attaques de panique, un syndrome amotivationnel, des idées de persécution, des symptômes psychotiques, et déclencher une schizophrénie en cas de prédisposition ou renforcer les symptômes d'une schizophrénie existante.

Dépendance : Des symptômes de manque surviennent tels qu'anxiété, irritabilité, agitation, insomnies, nausées et crampes.

Grossesse / comportement parental : Les enfants dont la mère fume de la marijuana ont une taille inférieure à la moyenne, ont des problèmes d'apprentissage et de comportement et un risque décuplé de contracter une leucémie. En outre, des problèmes peuvent survenir lorsque les parents ne remplissent pas leurs devoirs éducatifs parce qu'ils consomment des drogues.

3. L'efficacité

L'efficacité d'une substance est testée lors des phases cliniques, étapes indispensable avant l'autorisation de mise sur le marché.

La **phase I** permet de tester les effets chez des sujets sains : résorption dans l'organisme, biodisponibilité, demi-vie et élimination.

La **phase II** est consacrée aux effets sur des patients présentant divers symptômes et maladies ainsi qu'au dosage le plus efficace.

Lors de la **phase III**, le médicament est testé sur des groupes importants de sujets afin d'obtenir des valeurs statistiques significatives. En outre, des groupes témoins reçoivent soit un placebo soit un médicament de référence. L'étude doit être randomisée et menée en double aveugle.

Lorsque toutes ces études ont été menées avec succès, c'est-à-dire que la substance a prouvé son efficacité thérapeutique et qu'elle n'a pas eu d'effets toxiques graves ou d'effets indésirables importants, elle est reconnue comme médicament et autorisée par les autorités sanitaires.

Le cannabis n'a pas bénéficié de ce genre d'essais cliniques et n'a été reconnue comme médicament par aucune autorité sanitaire. Son utilisation n'est donc pas sans conséquences: elle pourrait impliquer des risques pour la santé et s'avérer sans intérêt.

Littérature sur le sujet

Jusqu'ici, plus de 12 000 études scientifiques ont paru sur la marijuana en tant que médicament. En 1998, l'*Institute of Medicine (IOM)* les a passées en revue. Son rapport est le plus complet qui ait jamais été publié sur le sujet. Il contient une analyse critique de la littérature concernant les effets de la marijuana sur les symptômes et maladies suivantes:

Douleurs chroniques

Aussi bien les essais sur les animaux que ceux sur les humains montrent que les cannabinoïdes ont un effet antalgique significatif. Mais il n'existe pas d'étude prouvant que les cannabinoïdes soient supérieurs aux médicaments classiques.

Nausées et vomissements provoqués par les chimiothérapies

Comparé à l'effet des médicaments classiques contre ces symptômes, celui des cannabinoïdes ne peut être qualifié que de modeste.

Malnutrition, perte de poids, inappétence

Chez certains malades, les médicaments classiques s'avèrent plus efficaces que la marijuana. On recommande le développement de nouveaux médicaments à effet rapide pour lutter contre ces symptômes.

Spasticité dans la sclérose en plaques

Les données cliniques sont trop maigres pour que l'on sache si les cannabinoïdes peuvent être efficaces contre la spasticité (contractures musculaires). Le cannabis ne soulage pas mieux les douleurs qu'un placebo.

Epilepsie

Les résultats cliniques actuels sont trop maigres pour que l'on recommande les cannabinoïdes en cas d'épilepsie.

Glaucome

En cas d'augmentation de la pression interne de l'œil, qui provoque un glaucome, on n'a pu constater d'effet de la marijuana qu'à très fortes doses. Mais les très fortes doses augmentent les effets secondaires bien connus et rendent encore plus problématique le fait de fumer de grandes quantités de marijuana.

En résumé, les cannabinoïdes présentent un potentiel thérapeutique modéré pour soulager les douleurs, réduire les nausées et les vomissements et stimuler l'appétit. Pour tous les symptômes et maladies énumérés ci-dessus, il existe déjà de bons, voire de très bons médicaments. Les auteurs du rapport conseillent de réaliser de nouvelles études, en commençant dans l'idéal par des essais animaux, afin d'obtenir de meilleures preuves de l'efficacité des cannabinoïdes dans les pathologies mentionnées. Ils proposent en outre la mise au point d'études randomisées en double aveugle contre placebo portant sur différents cannabinoïdes isolés.

Substances de synthèse

Ces dernières années, on a découvert un grand nombre de substances qui ont un effet activateur ou inhibiteur sur les récepteurs au cannabinoïdes. Certaines d'entre elles pourront un jour être utilisées seules ou en association avec des médicaments classiques dans le traitement des pathologies énumérées ci-dessus.

Le tableau ci-dessous, qui présente un choix de substances agissant sur le système endocannabinoïde, montre que nous n'en sommes qu'au début d'un très important développement de nouvelles substances actives.

Le **Rimonabant** (Acomplia) est un inhibiteur qui sera prochainement disponible comme médicament. Il serait efficace contre le surpoids, aurait une influence positive sur le métabolisme lipidique et faciliterait le sevrage chez les fumeurs.

Le **Noladin**, autre endocannabinoïde, se fixe sur les récepteurs CB1 et un peu sur les récepteurs CB2. Ses effets sont les suivants: sédation, hypothermie, paresse intestinale et légère antalgie chez des souris.

La **Virodhamine** est un activateur partiel des récepteurs CB1 et un activateur puissant des récepteurs CB2.

L'**AM 1241** se fixe avant tout sur les récepteurs CB2 et a été étudié dans des essais animaux contre divers types de douleurs. Il est également efficace en cas d'inflammations chroniques. Il a un effet psychoactif et est aussi puissant que la morphine.

L'**HU-210** ou **Dexanabinol** est un activateur qui a un effet 800 fois plus puissant que le THC chez les rats, mais il n'est pas psychoactif, c'est-à-dire qu'il n'a pas d'effets psychiques indésirables.

L'**HU-211**, énantiomère (molécule image) de l'HU-210, fait actuellement l'objet d'essais de phase III comme médicament en cas de graves lésions cérébrales.

En outre, on connaît un grand nombre de substances qui réduisent la recapture de l'anandamide dans la cellule et renforcent ainsi son effet. Il s'agit de l'**AM-404** et de quelques dérivés du cannabidiol.

Le cannabis n'est pas un médicament

Les rapports portant sur des cas individuels, sur l'expérience de médecins de même que les études cliniques effectuées sur des petites groupes de patients n'apportent pas de preuves concluantes de l'efficacité de la marijuana en tant que médicament. La qualité des protocoles de ces études est médiocre et leurs statistiques ne sont pas probantes. Pour le moment, les médicaments classiques sont plus efficaces que la marijuana.

La marijuana ne répond pas aux normes internationales exigeantes en ce qui concerne la **qualité**, la **sécurité** et l'**efficacité**. On ne peut donc pas la recommander comme médicament.

Les risques sanitaires et les effets indésirables des fragments de plantes fumés ne doivent pas être sous-estimés. Ils contiennent des centaines de substances toxiques et cancérigènes de même que des substances inconnues. Elles s'attaquent aux poumons et augmentent les risques de cancer. Les dommages sanitaires entraînés par ces substances sont importants. En outre, les effets secondaires sur le psychisme du THC en comprimés sont trop importants pour qu'on prenne la responsabilité de le prescrire.

Ce sont les substances de synthèse récentes comme le **Rimonabant** ou le **Dexanabinol** qui ont un avenir en tant que médicaments. Le fait qu'elles ne soient pas psychoactives et qu'elles n'induisent pas de dépendance est essentiel. Les premiers médicaments contenant ces substances seront bientôt mis sur le marché. D'autres molécules spécifiques suivront qui répondront également aux normes exigeantes en matière de qualité, de sécurité et d'efficacité.

Dr Hans Köppel,
Baden