

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



UNIVERSITÉ CONSTANTINE 3 SALAH BOUBNIDER
FACULTE DE MÉDECINE
DÉPARTEMENT DE PHARMACIE



Mémoire de fin d'étude
Pour l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie
Thème

CANNABINOÏDES : UTILISATION ET PERSPECTIVE EN ONCOLOGIE

Encadré par :

Pr. Belmahi Mohammed Habib

Membres de jury :

- ✓ Dr. Tehami Soumia
- ✓ Dr. Boudmegh Kenza

Réalisé et présenté par :

- ✓ Belgacem Djihad
- ✓ Melouah Leila
- ✓ Rouabhia Madjdi Ouail Iskander
- ✓ Sakhri Larnene Imed

Année universitaire : 2021 /2022

Liste des figures	VI
Liste des annexes	VIII
Liste des abréviations	IX
Résumé	XII
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I GENERALITES SUR LES CANNABINOÏDES	<i>Erreur ! Signet non défini.</i>
1. Cannabis dans l'histoire	7
1.1. Dans l'Antiquité	7
1.2. Du Moyen-Age au Siècle des Lumières	8
1.3. Le cannabis au XIXème siècle	8
1.4. Le cannabis au XXème siècle	9
2. Aspects botaniques et chimiques du cannabis	10
2.1. Cannabis Sativa L. : caractéristiques et classification	10
2.1.1. Aspects botaniques	10
a. Description morphologique	11
2.1.2. Phytochimie	11
a. Cannabinoïdes de type cannabidiol (CBD) : 8 au total	12
b. Autres familles de cannabinoïdes	13
c. Autres constituants	16
2.2. Mécanismes d'action des phytocannabinoïdes présents chez Cannabis sativa	16
2.2.1. Variabilité des cannabinoïdes dans les plantes	16
a. Age et condition de culture	17
b. Sexe	17
c. Variété	17
3. Mécanisme d'action des cannabinoïdes	17

3.1.	Pharmacologie du système cannabinoïde chez l'Homme	18
3.1.1.	Acteurs moléculaires impliqués dans la voie de signalisation des cannabinoïdes chez l'Homme	19
☐	Récepteurs cannabinoïdes	19
☐	Ligands cannabinoïdes	19
3.1.2.	Voies de signalisation intracellulaires activées par le système cannabinoïde	21
☐	Inhibition de l'adénylate cyclase	21

CHAPITRE II : TOXICOLOGIE DE CANNABIS _____ *Erreur ! Signet non défini.*

1.	Toxicocinétique du Cannabis :	24
1.1.	Absorption	24
1.2.	Distribution	25
1.3.	Métabolisme	25
1.4.	Élimination	26
2.	Toxicité des cannabinoïdes	27
2.1.	Intoxication aiguë	27
2.2.	Intoxication chronique	28
2.2.1.	Conséquences psychiatriques	28
2.2.2.	Complications vasculaires périphériques, cardiaques et cérébrales associées à l'utilisation du cannabis	28
2.2.3.	Génotoxicité et cannabis	29
3.	Méthodes et résultats du dosage du THC	30
3.1.	Méthodes de dosage du cannabis	30
3.2.	Résultats des tests de dépistage THC	31

CHAPITRE III : EFFET THERAPEUTIQUE DU CANNABIS _____ *Erreur ! Signet non défini.*

1.	Stress et anxiété	33
2.	Effet Analgésique	33

3. Effet sur le glaucome	34
4. Stimulation de l'appétit	35
5. Effet antiémétique	36
CHAPITRE IV : UTILISATION DU CANNABIS EN ONCOLOGIE	<i>Erreur ! Signet non défini.</i>
1. Effet anti-tumorale	40
1.1. Mécanisme d'action	40
1.2. Effets anti-tumoraux des cannabinoïdes dans le cancer du sein	43
2. Données clinico--épidémiologiques	44
PARTIE PRATIQUE	<i>Erreur ! Signet non défini.</i>
1. CHAPITRE I : MATÉRIELS ET MÉTHODE	48
1.1. Matériels:	48
2. CHAPITRE II : RÉSULTATS	48
2.1. Analyses statistiques :	48
2.1.1. Selon les données des prescripteurs :	48
2.1.2. Notion sur THC :	50
2.1.3. Usage des cannabinoïdes :	51
2.1.4. Notion du cannabis médical :	51
2.1.5. Usage du cannabis médical :	52
2.1.6. Indication du cannabinoïdes :	53
2.1.7. Risques :	53
2.1.8. Approbation thérapeutique :	54
2.2. Etude de corrélation :	54
3. CHAPITRE III : DISCUSSION	58
CONCLUSION	<i>Erreur ! Signet non défini.</i>
BIBLIOGRAPHIE	<i>Erreur ! Signet non défini.</i>

Résumé

Le cannabis ou chanvre, est l'une des plantes les plus anciennement connues et cultivées par l'homme pour ces effets sédatifs et antalgiques, tant pour son intérêt agricole que pour les propriétés médicinales de certaines de sa variété dite "indienne".

Cependant, le cannabis est surtout connu aujourd'hui pour ses propriétés psychoactives, notamment via l'action des nombreux phytocannabinoïdes qu'elle contient, les plus connus et décrits étant le Δ^9 -trans-tétrahydrocannabinol ou Δ^9 -THC, et le cannabidiol ou CBD. Son utilisation à des fins récréatives a fortement augmenté au milieu du XX^{ème} siècle dans les pays développés, alors que ses propriétés médicinales ont été mises de côté dans ces mêmes pays depuis longtemps.

Depuis plusieurs années, on observe à travers le monde un intérêt croissant pour d'autres propriétés du cannabis, qui sont pourtant déjà décrites dans des recueils médicaux datant de plusieurs milliers d'années. La médecine moderne semblait donc, depuis tout ce temps, avoir oublié l'intérêt thérapeutique de cette plante, et ce notamment à cause des dommages qu'elle peut entraîner suite à des consommations récréatives : addiction, troubles amnésiques, asthénie, retrait social mais aussi troubles cardiovasculaires (bradycardie, hypotension), Le cannabis semble donc être victime de sa mauvaise image dans la société et dans l'opinion publique, ce qui a empêché d'avancer sur son potentiel thérapeutique, Par l'action des phytocannabinoïdes qu'il contient, le cannabis possède une action orexigène, Aussi le Sativex[®], qui se révèle efficace dans la prise en charge des douleurs neuropathiques Ainsi, le cannabis a une action sur la régulation de l'appétit via les récepteurs cannabinoïdes endogènes .Les effets anti nociceptifs du cannabis sont également très étudiés, notamment pour le traitement des douleurs neuropathiques dans des pathologies neurologiques comme la sclérose en plaque ou dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses. Cependant, il semblerait que certains de ces résultats soient controversés, notamment sur les douleurs nociceptives et cancéreuses qui semblent être moins atténuées par l'utilisation de cannabis que les douleurs neuropathiques.

Des résultats intéressants ont été obtenus sur l'atténuation de l'intensité et de la fréquence des crises d'épilepsie dans certaines épilepsies infantiles résistantes aux traitements actuels, grâce à l'utilisation d'un phytocannabinoïde particulier, le CBD. Beaucoup d'autres études ont décrit des effets supplémentaires du cannabis sur la physiologie, mais finalement il n'existe que peu d'études cliniques qui démontrent une réelle efficacité.

L'utilisation des cannabinoïdes pour traiter certains types de cancer ou la fibrose hépatique semble prometteuse. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires. De même, l'utilisation de cannabinoïdes pour la prise en charge du patient anxieux semble vouée à l'échec, alors que le recours aux inhibiteurs de la dégradation du 2-AG semble intéressante.

Les mots clés :

Antalgique, psychoactives, l'intérêt thérapeutique, cancer, douleur,

ملخص

القنب ، هو واحد من أقدم النباتات المعروفة والمزروعة من قبل الإنسان من أجل الآثار المهدئة والمسكنة ، سواء لاهميتها الزراعية أو للخصائص الطبية لبعض ما يسمى بالتنوع "الهندي".

ومع ذلك ، يشتهر القنب اليوم بخصائصه ذات التأثير النفسي ، خاصة من خلال عمل العديد من phytocannabinoids التي يحتوي عليها ، وأشهرها هي $\Delta 9$ -trans-tetrahydrocannabinol أو $\Delta 9$ -THC ، و cannabidiol أو CBD. زاد استخدامه الترفيهي بشكل حاد في منتصف القرن العشرين في البلدان المتقدمة ، في حين تم وضع خصائصه الطبية جانبا في هذه البلدان نفسها لفترة طويلة.

لعدة سنوات ، كان هناك اهتمام متزايد بالخصائص الأخرى للقنب في جميع أنحاء العالم ، والتي تم وصفها بالفعل في المجموعات الطبية التي يعود تاريخها إلى آلاف السنين. لذلك يبدو أن الطب الحديث ، منذ كل هذا الوقت ، قد نسي الاهتمام العلاجي لهذا النبات ، وهذا على وجه الخصوص بسبب الضرر الذي يمكن أن يسببه بعد الاستهلاك الترفيهي: الإدمان ، اضطرابات فقدان الذاكرة ، الوهن ، الانسحاب الاجتماعي ولكن أيضا اضطرابات القلب والأوعية الدموية (بطء القلب ، انخفاض ضغط الدم) ، لذلك يبدو أن القنب ضحية لصورته السيئة في المجتمع وفي الرأي العام ، مما حال دون إحراز تقدم في إمكاناته العلاجية ، من خلال عمل phytocannabinoids الذي يحتوي عليه ، القنب له عمل orexigène ، أيضا Sativex® ، والذي يثبت فعاليته في إدارة آلام الأعصاب وبالتالي ، فإن القنب لديه عمل على تنظيم الشهية عبر مستقبلات القنب الداخلية. كما تتم دراسة الآثار المضادة للقنب على نطاق واسع ، وخاصة لعلاج آلام الأعصاب في الأمراض العصبية مثل التصلب المتعدد أو في علاج الألم المزمن غير السرطاني. ومع ذلك ، يبدو أن بعض هذه النتائج مثيرة للجدل ، خاصة فيما يتعلق بالألم المسبب من السرطان الذي يبدو أنه أقل تخفيفا من خلال استخدام القنب من آلام الأعصاب.

تم الحصول على نتائج مثيرة للاهتمام حول تخفيف شدة وتواتر نوبات الصرع في بعض حالات الصرع في مرحلة الطفولة المقاومة للعلاجات الحالية ، من خلال استخدام فيتوكانابينويد معين ، اتفاقية التنوع البيولوجي. وصفت العديد من الدراسات الأخرى الآثار الإضافية للقنب على علم وظائف الأعضاء ، ولكن في النهاية لا يوجد سوى عدد قليل من الدراسات السريرية التي تثبت فعالية حقيقية.

استخدام القنب لعلاج أنواع معينة من السرطان أو تليف الكبد يبدو واعدا. ومع ذلك ، هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات. وبالمثل ، يبدو أن استخدام القنب لإدارة المريض القلق محكوم عليه بالفشل ، في حين أن استخدام مثبطات تدهور AG-2 يبدو مثيرا للاهتمام.