

Cannabis et cancer

Cannabis and cancer

Stéphane VIGNOT
Benjamin BESSE
Thibault de LA MOTTE ROUGE
Christophe MASSARD
Jean-Philippe SPANO
Laurent KARILA
AERIO

Association d'études et de recherche
des Internes en oncologie,
24, rue Victor Massé, 75009 Paris
<contact@aerio.org>

Résumé. Les deux variétés de chanvre, *Cannabis sativa* et *Cannabis indica*, contiennent une soixantaine de composés, nommés cannabinoïdes. Le Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC), la molécule la plus abondante, est à l'origine des effets biologiques du cannabis en mimant des substances endogènes (endocannabinoïdes), activant ainsi des récepteurs spécifiques : les récepteurs CB1 et CB2. Une meilleure connaissance des cannabinoïdes et de leurs récepteurs a conduit à de nouvelles interrogations, au-delà de l'addictologie, en particulier en oncologie. Cette revue de la littérature apporte un éclairage sur ces questions en analysant les données sur le rôle carcinogène du cannabis, sur le potentiel antitumoral de cannabinoïdes et sur la place du THC et de ses dérivés dans le cadre des soins de support en cancérologie. ▲

Mots clés : cannabis, cannabinoïde, tétrahydrocannabinol, cancer

Abstract. The two varieties of hemp, *Cannabis sativa* and *Cannabis indica*, contain about sixty compounds, named cannabinoids. The most abundant molecule, Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), is involved in the biological effects of cannabis due to its analogy with endogenous substances (endocannabinoids) thus activating specific receptors : CB1 and CB2. A better knowledge of cannabinoids and their receptors leads to new interrogations, beyond the addictology, in particular in oncology. This review of the literature analyses these questions with special concern on the carcinogenic role of cannabis, the potential antitumor effect of cannabinoids and the place of THC and its derivatives for supportive care in cancerology. ▲

Key words: cannabis, cannabinoïde, tetrahydrocannabinol, cancer

Article reçu le 10 juin 2005,
accepté le 28 novembre 2005

Le chanvre est l'une des plantes les plus anciennement connues et cultivées par l'homme, tant à titre de stupéfiant que comme matière première textile. Il a été décrit scientifiquement par Linné en 1753 sous la désignation de *Cannabis sativa* et *Cannabis indica*. Une soixantaine de composés, nommés cannabinoïdes, peuvent être extraits de ces deux variétés. Parmi ceux-ci, le Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC), la molécule la plus abondante, est à l'origine des effets biologiques du cannabis en mimant des substances endogènes (les endocannabinoïdes), activant ainsi des récepteurs spécifiques. À ce jour, deux de ces récepteurs cannabinoïdes ont été clonés chez les mammifères (CB1 et CB2) [1]. Le récepteur CB1 est le plus répandu au niveau cérébral mais aussi au niveau du système nerveux périphérique, du testicule, de l'œil, de l'endothélium vasculaire ou de la rate. Le récepteur CB2, quant à lui, semble préférentiellement exprimé par les cellules du système immunitaire. La connaissance des interactions entre THC et récepteurs cannabinoïdes a permis une meilleure compréhension des mécanismes pharmacologiques liés à la consommation de cannabis et a ouvert des perspectives de recherche dans des domaines différents, en particulier en cancérologie.

Étudier les liens entre cannabis et cancer conduit à s'exposer à des controverses en partie scientifiques mais aussi sociales, voire idéologiques. Ce faisant, beaucoup de travaux restent discrets, même s'il conviendra de noter que certaines données récentes tendent à sortir de la confidentialité. Cette revue propose de présenter l'état des connaissances en ce domaine et de tenter d'apporter des éléments constructifs et dépassionnés au débat en résumant les différents travaux actuellement disponibles sur les liens entre la consommation de cannabis et le risque de cancer ainsi que les études réalisées concernant l'usage des cannabinoïdes à visée antitumorale ou dans le cadre des soins de support.

État des lieux de la consommation en France

Avant de se focaliser sur les liens entre cannabis et cancer, un descriptif de la consommation en France s'avère nécessaire. La publication du volet français de l'enquête Espad 2003 (*European School Survey Project on Alcohol and other Drugs*) permet d'établir la situation actuelle parmi la population des jeunes de 12 à 18 ans [2]. Ce travail a été réalisé auprès de plus de 16 000 élèves scolarisés dans 400 établissements du second degré. Il en ressort que 88 % des garçons de 12 à 18 ans et 84 % des filles du même âge ont déjà consommé l'un des trois produits psychoactifs les plus diffusés : alcool,

tabac ou cannabis (figure 1A). À 18 ans, 66 % des garçons et 52 % des filles ont déjà testé le cannabis ; 21 % des garçons et 7 % des filles fument plus de 10 joints par mois. À titre de comparaison, la consommation régulière d'alcool concerne 10 % des garçons et 5 % des filles de la même tranche d'âge (figure 1B). L'augmentation de l'usage de cannabis pose des interrogations en termes de politique d'éducation de la santé et d'information. Le tabagisme quotidien semble en revanche en régression, même s'il concerne tout de même 37 % des garçons et 34 % des filles à 18 ans.

En Europe, la consommation du cannabis correspond essentiellement à l'inhalation, mélangé à du tabac. L'ingestion, usage traditionnel, reste plus limitée. Les dénominations de la substance diffèrent selon le lieu de production et le mode de préparation (herbe, bangh, haschich, huile).

L'une des premières descriptions cliniques après usage aigu de cannabis remonte à 1845. Moreau de Tours, dans son

traité *Du haschich et de l'aliénation mentale*, décrivait l'ivresse cannabique associant un sentiment de bien-être, une excitation, des erreurs d'appréciation de l'espace, des perceptions sensorielles accrues à type de modifications auditives, de synesthésies et d'expériences hallucinatoires riches. La littérature scientifique confirme ces données et en souligne les conséquences psychiatriques, les effets cognitifs et comportementaux liés à son usage répété. Dans le contexte de consommation régulière, ces conséquences sont dominées par l'altération cognitive induite par le cannabis (attention, mémoire), le syndrome amotivationnel et les risques sociaux associés (difficultés scolaires ou professionnelles, problèmes judiciaires éventuels). Le risque de dépendance est estimé entre 5 et 10 %. Les altérations des fonctions cognitives peuvent persister à l'arrêt de l'intoxication, en particulier avec des troubles mnésiques portant sur l'apprentissage et le rappel de données nouvelles [3]. Enfin, différentes pathologies peuvent se révéler ou s'aggraver après usage régulier de

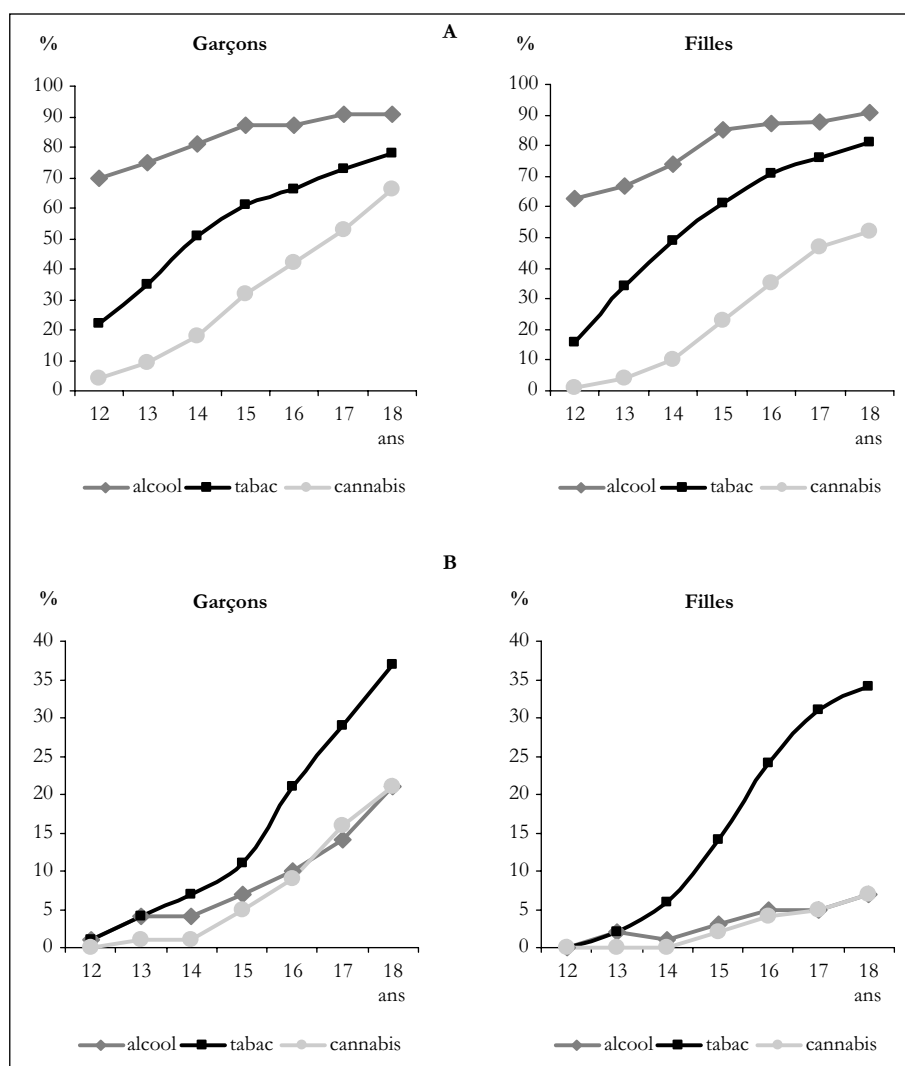


Figure 1. Résultats du volet français de l'enquête Espad 2003 (European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs) sur la consommation de substances psychoactives des jeunes collégiens [2]. A) Consommations de tabac, d'alcool et de cannabis au cours de la vie, par âge et par sexe. B) Usages réguliers de tabac, d'alcool et de cannabis, par âge et par sexe.

cannabis (troubles psychotiques, troubles anxieux, troubles thymiques). Considérer le cannabis comme un mode d'entrée dans une toxicomanie dite dure reste critiquable et, sur cette question, les débats les plus vifs peuvent naître.

Le cannabis est-il un agent carcinogène ?

La consommation régulière de cannabis se traduit-elle par une augmentation du risque de cancer, en particulier du poumon ou de la sphère ORL ? Afin d'aborder cette question, plusieurs aspects peuvent être évoqués : la toxicologie, l'anatomopathologie et, bien entendu, l'épidémiologie.

En premier lieu, il convient de noter que le THC et les autres cannabinoïdes ne semblent pas carcinogènes d'après des tests de mutagénicité *in vitro* [4] ou d'après des tests cutanés chez la souris [5]. La fumée de cannabis présente en revanche des effets carcinogènes [6]. Elle contient des carcinogènes communs avec le tabac (hydrocarbures polycycliques aromatiques, nitrosamines, aldéhydes réactifs...) [7]. L'inhalation souvent plus profonde et plus prolongée fait suspecter une augmentation de l'imprégnation pulmonaire en goudrons [8]. Plusieurs études ont analysé l'impact de la consommation de cannabis sur l'épithélium bronchique. La plupart de ces travaux portent sur des populations limitées de non-fumeurs et de fumeurs de cannabis et/ou de tabac, cherchant à mettre en évidence le rôle carcinogène du cannabis. Ainsi, Fliegel *et al.* [9] ont comparé des biopsies de sujets non fumeurs et de consommateurs et décrit une augmentation des altérations histologiques de la muqueuse bronchique en cas de consommation de tabac ou de cannabis, la prévalence des anomalies s'avérant la plus élevée quand les deux produits sont fumés, suggérant un effet additif. Ces aspects ont été précisés lors d'une analyse du profil d'expression en immunohistochimie de prélèvements de muqueuse bronchique réalisés dans des populations du même ordre. Une augmentation de l'expression de Ki67 et du REGF (récepteur à l'*epidermal growth factor*) est observée chez les sujets consommateurs par rapport aux sujets non fumeurs, avec, là encore, une différence particulièrement marquée en cas de consommation conjointe de tabac et de cannabis [10]. Les hypothèses pour expliquer l'action du cannabis reposent sur une éventuelle baisse de l'immunité en cas d'exposition au cannabis [11, 12] et sur une possible induction enzymatique par le cannabis de cytochromes P450 (en particulier le CYP1A1), eux-mêmes impliqués dans le métabolisme des carcinogènes du tabac [13].

Alors qu'il existe des arguments moléculaires pour suspecter un rôle potentiellement carcinogène de la fumée de cannabis, les principales études épidémiologiques analysant cette question n'ont pas mis en évidence à ce jour d'augmentation du risque de cancer chez les fumeurs de cannabis. Dans une étude conduite entre 1979 et 1993 en Californie chez 64 855 sujets interrogés sur leur consommation de tabac et de cannabis, le risque global de cancer n'était pas modifié par l'usage de cannabis, quel que ce soit le sexe. Chez les sujets tabagiques, la consommation de cannabis n'était pas associée à une modification du risque. Sur le plan épidémiologique, l'éventuelle synergie carcinogène tabac-cannabis n'était donc pas confirmée [14]. Toutefois, cette étude n'évalue pas l'impact de la quantité de cannabis consommé sur le risque de cancer. Certaines données ont en revanche conduit à suspecter un rôle du cannabis dans la survenue des cancers pulmonaire ou ORL des sujets jeunes [15] mais cette notion n'est pas retrouvée dans des études plus récentes [16]. L'en-

semble de ces éléments doit être considéré avec précaution, le mode de consommation restant un facteur confondant important (intoxication tabagique associée, interrogations sur les résines pouvant contenir différents produits carcinogènes le plus souvent non identifiés). Enfin, il est à craindre que les effets des augmentations récentes de la consommation de cannabis parmi les jeunes ne soient pas encore manifestés, justifiant la plus grande rigueur dans les études à venir sur le sujet.

Utilisation des cannabinoïdes à visée antitumorale ?

Le propos n'est évidemment pas ici de chercher à démontrer un effet antitumoral lié à la consommation de cannabis mais plutôt d'exposer les travaux ayant analysé l'activité biologique des cannabinoïdes, au sens large, sur les cellules tumorales. En effet, la désignation de cannabinoïdes regroupe un grand nombre de substances [1] :

- les cannabinoïdes endogènes : anandamide (AEA) et 2-arachidonoglycérol ;
- les cannabinoïdes naturels avec, comme nous l'avons vu, le Δ^9 -tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) au premier plan, mais aussi le Δ^8 -tétrahydrocannabinol (Δ^8 -THC), le cannabinol (CBN), le cannabidiol (CBD), etc. ;
- de nombreux cannabinoïdes de synthèse ayant une affinité variable sur les deux récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 (HU210, HU211, etc.).

Dès les années 1970, des travaux ont été commencés afin de déterminer l'activité antiproliférative propre de certains de ces composés. L'article princeps en ce domaine a été publié en 1975 dans le *Journal of National Cancer Institute* par Munson *et al.* [17]. Il s'agissait alors d'études menées sur une lignée cellulaire d'adénocarcinome pulmonaire et montrant une inhibition de la prolifération *in vitro* ainsi qu'une diminution de la croissance tumorale sur modèle de xénogreffe et une augmentation de la survie des souris avec une utilisation du Δ^9 -THC, du Δ^8 -THC et du CBN mais non avec celle du CBD.

Dans les années suivantes, peu de travaux complémentaires ont été menés dans ce domaine jusqu'au début des années 1990 où l'étude des cannabinoïdes est redevenue un sujet d'intérêt avec de multiples publications concernant des travaux *in vitro* ou sur modèles de xénogreffes. Diverses lignées cellulaires ont été considérées (lignées issues de cancers pulmonaires, mammaires, coliques, thyroïdiens, de leucémie ou de glioblastome) montrant une action antiproliférative du THC ou de certains cannabinoïdes de synthèse (tableau 1). Les mécanismes d'action évoqués diffèrent selon les articles. Trois domaines ont particulièrement été analysés : l'induction de l'apoptose, l'immunomodulation et l'effet anti-angiogénique.

L'action pro-apoptotique est à ce jour le mécanisme le plus étudié, en particulier sur des modèles de prolifération lymphoïde [18, 19] ou des lignées de tumeur gliale [20-22]. Des travaux récents montrent sur ces dernières une induction de l'apoptose *in vitro* ou sur xénogreffes en utilisant des agonistes spécifiques des récepteurs CB2, qui ne sont pas impliqués dans les effets psychoactifs des cannabinoïdes, sans activité sur les cellules gliales normales [20]. Ces expériences, si elles sont confirmées, pourraient laisser entrevoir un rapport bénéfice/toxicité favorable.

Tableau 1. Action antitumorale des cannabinoïdes : type de lignées cellulaires et molécules étudiées (THC : Δ^9 -tétrahydrocannabinol ; JWH, CT3, HU210, SR141716A, WIN, AEA sont des cannabinoïdes de synthèse)

Type cellulaire	Molécules	Modèles
Poumon	THC	<i>in vitro</i> xénogreffes
Glioblastome	THC, JWH, CT3	<i>in vitro</i> xénogreffes
Lymphome/LAL	THC, HU210, JWH	<i>in vitro</i> xénogreffes
Thyroïde	THC, SR141716A	<i>in vitro</i> xénogreffes
Peau (C. spinocell.)	THC, WIN, JWH	<i>in vitro</i> xénogreffes
Utérus	THC, AEA	<i>in vitro</i>
Sein	THC, CT3, AEA	<i>in vitro</i>
Côlon	AEA	<i>in vitro</i>
Prostate	THC, CT3	<i>in vitro</i>

Concernant l'immunomodulation potentiellement induite par les cannabinoïdes, les travaux sont plus discordants et semblent moins convaincants. Alors que les cannabinoïdes à hautes concentrations semblent induire une apoptose des lymphocytes [12, 23], les mêmes molécules auraient plutôt une activité stimulatrice de la prolifération des lymphocytes à faibles concentrations [24]. L'impact thérapeutique réel serait alors plus difficile à évaluer.

Enfin, l'action anti-angiogénique des cannabinoïdes a été rapportée plus récemment avec des études montrant une diminution de l'expression du VEGF et des métalloprotéases intratumorales [25, 26], en particulier sur des modèles de lignées cellulaires de glioblastome avec l'utilisation d'agonistes spécifiques du récepteur CB2 [27].

L'ensemble de ces travaux démontre un intérêt grandissant pour l'utilisation potentielle antitumorale des cannabinoïdes. Toutefois, alors que les publications se multiplient ces dernières années (figure 2), il convient de rester attentif aux inévitables effets de mode en ce domaine. Les différents mécanismes d'action étudiés à ce jour correspondent à vrai dire aux domaines les plus en vue ces derniers temps (apoptose, immunomodulation et, depuis quelques années, action anti-angiogénique). Ces travaux restent des expériences précliniques sur des modèles cellulaires dont nous connaissons les limites. Ainsi, alors que de nombreux articles avaient rapporté une action antitumorale des cannabinoïdes sur la lignée C6 de glioblastome, une publication récente met en évidence un effet inverse sur une autre lignée d'origine gliale U373-MG [28]. Les questions du type de cannabinoïde considéré et celle de la concentration optimale restent à ce jour en suspens.

Considérant toutefois que les données précliniques sont suffisamment solides pour envisager une activité antitumorale des cannabinoïdes [29], l'équipe madrilène de Manuel Guzman a commencé une étude clinique de phases I-II évaluant la tolérance et l'efficacité d'injections intratumorales de THC chez des patients atteints de glioblastomes en rechute. Une publication préliminaire rapporte une diminution de l'expression du VEGF et du VEGFR2 après traitement par THC chez deux patients inclus dans ce protocole (comparaison des niveaux d'expression sur des biopsies tumorales réalisées avant et après traitement) [30]. Les données d'efficacité n'ont pas été à ce jour communiquées.

Cannabis et soins de support

Quels patients ?

L'évaluation de la proportion et du profil des patients utilisateurs de cannabis à des fins médicales reste difficile. Elle doit

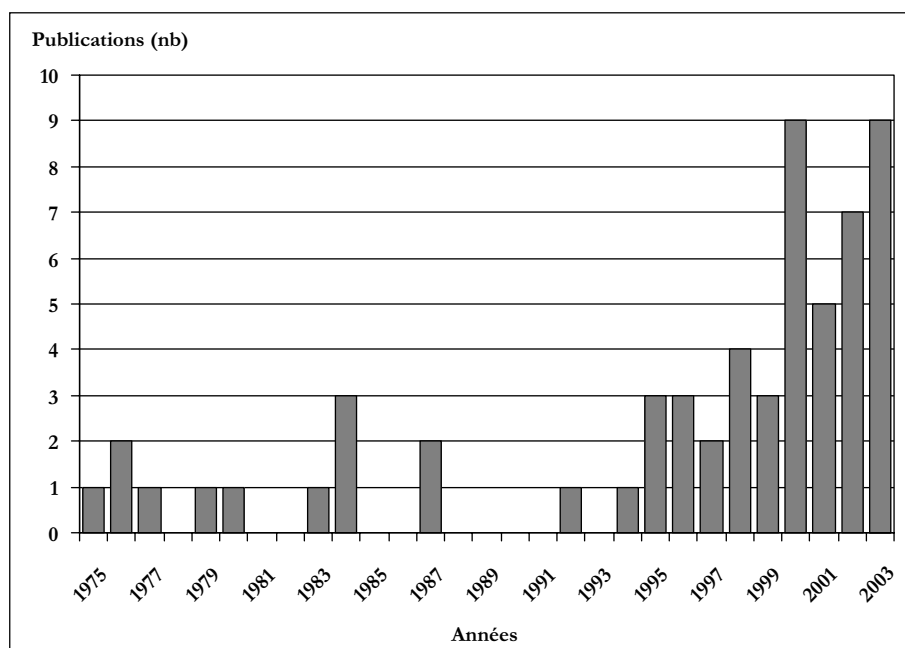


Figure 2. Évolution du nombre de publications concernant l'activité antitumorale des cannabinoïdes au cours du temps (recherche PubMed).



Une étude rétrospective menée en Catalogne sur 2 250 patients et publiée en 2004 mérite d'être citée, du fait de la proximité géographique et législative de cette région avec la France [31]. Dans cette population, 6 % des patients déclaraient consommer du cannabis à visée symptomatique. Plus de la moitié d'entre eux souffraient d'un cancer, les autres étant atteints essentiellement de troubles neurologiques (sclérose en plaques en particulier) ou d'une infection par le VIH. Le profil type du patient-consommateur est inattendu : il s'agit d'une femme (deux tiers des cas) de 45 ans, consommant sur une période de 3 à 12 mois, sans recommandation médicale dans 87 % des cas. Aucune posologie standard n'a été identifiée, le patient utilisant ce qui le calme. Ces patients ont rapporté, dans près d'un cas sur deux, une amélioration de leur sommeil, un meilleur contrôle de leurs nausées ainsi qu'un effet antalgique et orexigène. Les effets secondaires restaient modestes, en comparaison de ceux des autres stupéfiants utilisés en médecine : sécheresse buccale, modifications de l'humeur, troubles de la mémoire ou irritation oculaire. Ils étaient signalés dans 25 à 50 % des cas. Une bradycardie était rapportée chez 8 % des patients, une hypotension chez 5 % d'entre eux.

de la réticence non seulement du corps médical à prescrire du cannabis à visée symptomatique mais aussi des patients à considérer cette possibilité. En Europe, seuls les Pays-Bas proposent une législation similaire, et le volume des prescriptions reste également limité dans un pays où la consommation de cannabis est pourtant légalisée et acceptée [32]. D'autres états ont autorisé la commercialisation de cannabinoïdes de synthèse mais, dans la majorité des autres pays européens, l'utilisation médicale du cannabis reste strictement illégale (*figure 3*).

Une des explications du faible intérêt porté par la communauté médicale aux propriétés thérapeutiques du cannabis peut être liée à la faiblesse de leur évaluation scientifique. Différentes études permettent toutefois de préciser les propriétés du cannabis et des différents cannabinoïdes utilisés sous forme purifiée. Les cannabinoïdes pourraient avoir une efficacité sur des affections aussi variées que l'épilepsie, le glaucome, les troubles neurologiques dégénératifs ou l'asthme. Concernant les symptômes prédominants chez les patients souffrant de cancer et sur lesquels les cannabinoïdes pourraient présenter une utilité, les données publiées méritent d'être détaillées en précisant les implications actuelles en pratique courante.

L'utilisation des cannabinoïdes comme antalgiques ne repose pas que sur des rapports anecdotiques d'efficacité chez certains patients. Chez le rat, elle module la neurotransmission de la douleur aiguë comme chronique par inhibition des canaux calciques de type P/Q et activation des canaux potassiques [33, 34]. Le récepteur aux cannabinoïdes CB1 est exprimé dans les territoires impliqués dans la douleur, tant au niveau central (substance grise périventriculaire du mésencéphale par exemple) que médullaire ou périphérique. Un effet antalgique « pan-neurologique » a été démontré, par des études tant électrophysiologiques que comportementales chez le rat, ces dernières pouvant toutefois être critiquées car

les cannabinoïdes à haute dose induisent une catalepsie qui pourrait fausser les analyses comportementales. Plusieurs données illustrent l'implication du système endocannabinoïde dans le contrôle antalgique, comme la surexpression induite des récepteurs centraux CB1 ou le relargage d'anandamide (un endocannabinoïde) par la douleur [35-37]. D'autres travaux ont récemment également suggéré l'implication du récepteur CB2 dans le contrôle antalgique [38]. Les modèles animaux ont ainsi permis de définir le mode d'action antalgique des cannabinoïdes et fournissent un rationnel préclinique cohérent pour le développement d'études chez l'homme [39, 40].

Une revue de la littérature publiée en 2001 concluait à une efficacité modeste des cannabinoïdes dans le traitement des douleurs nociceptives (équivalent, au mieux, à 60 mg de codéine). Seuls neuf essais solides avaient été retenus, cinq concernant la douleur des patients atteints de cancer. La conclusion était néanmoins plus prometteuse quant à l'efficacité des cannabinoïdes dans les douleurs neurogènes [41]. Cette hypothèse a été récemment précisée par trois essais randomisés [42-44]. Dans le travail de Zajicek *et al.*, 600 patients atteints de sclérose en plaque ont été inclus et randomisés dans trois groupes de traitement : placebo, THC ou extraits de cannabis [43]. Aucune différence significative n'a été observée sur le critère principal de l'étude, la réduction de la spasticité mesurée par un score clinique. Les auteurs préconisaient néanmoins la poursuite d'essais thérapeutiques avec ces composés car leurs résultats suggéraient une efficacité des cannabinoïdes sur d'autres paramètres cliniques, dont les douleurs. Les deux autres essais ont évalué spécifiquement l'effet antalgique du dronabinol [44] ou d'un dérivé synthétique du THC, le CT3 [42], contre placebo dans des populations présentant un profil similaire mais avec des effectifs plus réduits (24 et 32 patients respectivement). La diminution de la douleur est significative et semble précoce, avec un profil d'effet secondaire plus avantageux pour le CT3. Une confirmation de ces résultats sur de grands effectifs est bien sûr nécessaire, en particulier chez les patients dont la douleur neurogène est liée à une lésion cancéreuse. C'est probablement pour l'instant le domaine le plus porteur et le mieux accepté par le corps médical, comme l'atteste une étude sur 200 patients néerlandais chez lesquels du cannabis avaient été prescrit [45]. Seuls 8 % des patients souffraient d'un cancer, et 42 % étaient porteurs d'une sclérose en plaques. Crampes et douleurs représentaient les principaux motifs de prescription.

Globalement, à ce jour, les conclusions des études sur l'utilisation antalgique des cannabinoïdes indiquent donc que ces molécules présentent une action supérieure au placebo mais guère différente de celle de la codéine. Seule la confirmation d'une efficacité dans les douleurs neurogènes pourrait faire envisager un emploi de certains cannabinoïdes à visée antalgique, sous réserve d'un contrôle des effets psychotropes.

• Cannabinoïdes : effets anti-émétiques

L'effet anti-émétique est la première propriété des cannabinoïdes à avoir été testée par des essais thérapeutiques. C'est pour cette indication que le dronabinol, un THC synthétique, a reçu l'approbation de la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis dès 1985. Plusieurs dizaines d'études ont été publiées sur ce sujet, de nature très hétérogène, avec des travaux s'étalant sur de nombreuses années depuis les années 1980. Leur interprétation est parfois difficile car ces

articles peuvent être influencés par la subjectivité de l'auteur. Ainsi, une revue de la littérature publiée en 1997 encourageant l'usage anti-émétique du cannabis avait suscité de vives polémiques [46-49]. Plus récemment, Tramer *et al.* [50] ont publié en 2001 une analyse quantitative des études évaluant le potentiel anti-émétique des cannabinoïdes pour les nausées induites par la chimiothérapie. Cette publication reste d'actualité puisque aucun essai randomisé n'a été publié dans l'intervalle. Les auteurs ont analysé les données de 1 366 patients, issues d'une sélection rigoureuse de 30 essais randomisés. Ces essais portaient essentiellement sur l'évaluation en contexte de chimiothérapie moyennement ou hautement émétisante de deux cannabinoïdes de synthèse, le nabilol (16 essais) et le dronabinol (13 essais), le levonantradol évalué dans un essai n'ayant pas été commercialisé. Les patients du bras témoin recevaient un neuroleptique vrai ou dérivé (20 essais), ou bien un placebo (10 essais). Dans tous les essais, la réduction des nausées et des vomissements était supérieure dans le bras cannabinoïde par rapport au groupe témoin. Les effets secondaires étaient plus fréquents dans le bras cannabinoïdes, même si certains d'entre eux étaient considérés comme positifs par les patients (euphorie, sédation). Néanmoins, les problèmes de tolérance ont conduit à plus d'interruption de traitement dans le bras cannabinoïdes que dans le bras témoin. Dix-huit essais ont évalué les demandes des patients : il en ressort qu'ils préféraient poursuivre les cannabinoïdes dans 38 à 90 % des cas pour les cycles ultérieurs de chimiothérapie. Quelques remarques et réserves doivent être émises sur ces données. En premier lieu, ces essais n'évaluent pas les cannabinoïdes face aux sétrons, probablement plus efficaces et moins toxiques pour le contrôle des nausées immédiates (24 premières heures). Pour les nausées retardées (2^e au 5^e jour), les sétrons ne permettent un contrôle des nausées que chez 50 % des patients recevant plus de 50 mg/m² de cisplatine et ne constituent pas le traitement de référence [51, 52]. Même si de nouvelles stratégies émergent actuellement dans ce domaine, les nausées retardées pourraient être une indication potentielle des cannabinoïdes qui semblent présenter un profil de tolérance favorable et un modeste coût. Malheureusement, aucune publication à ce jour ne considère comme critère principal le contrôle des nausées retardées. Par ailleurs, le faible effectif de ces études (seules 4 études ont inclus plus de 100 patients) a pu conduire à une mauvaise estimation de l'efficacité des cannabinoïdes. Enfin, aucune relation dose-réponse au cannabis n'a pu être établie et les études pharmacocinétiques n'ont pas permis d'élucider ce point [53, 54].

En conclusion, les cannabinoïdes ont une activité objective contre les nausées chimio-induites mais ils ne peuvent être recommandés actuellement car non évalués face aux protocoles anti-émétiques modernes.

• Cannabinoïdes : effet orexigène

L'anorexie et la cachexie touchent plus de la moitié des patients atteints de cancer avancé [55]. Seuls les corticoïdes et les progestatifs ont un effet reconnu sur ces symptômes, mais au prix d'effets secondaires importants [56]. L'effet orexigène du cannabis est spontanément rapporté par de nombreux consommateurs sains et des données précliniques confortent cette observation [57, 58]. En 1992, la FDA a élargi l'indication du dronabinol aux anorexies et cachexies secondaires à l'infection à VIH. Dans le domaine du cancer, trop peu d'arguments plaident en faveur de l'activité orexigène

des cannabinoïdes pour recommander leur utilisation [46]. Une seule étude clinique d'envergure a été publiée sur ce sujet, randomisant 469 patients dans trois bras : dronabinol seul, acétate de mégestrol seul ou traitement combiné [59]. L'essai conclut à une supériorité du traitement progestatif seul, mais ne ferme pas le débat. Il est possible que l'absence d'efficacité du dronabinol soit liée à un sous-dosage, comme en témoignerait son inhabituel profil de tolérance dans cette étude. Il n'y a cependant aucune étude solide supportant l'utilisation du cannabis comme orexigène en pratique clinique à ce jour.

Considérant l'ensemble de ces résultats, les données actuelles ne conduisent pas à envisager une utilisation large des cannabinoïdes dans le cadre des soins de support en cancérologie mais le manque d'études contrôlées pourrait biaiser cette constatation. Plusieurs points méritent d'être précisés, en particulier en termes de molécules à évaluer (extraits de cannabis ? THC ? cannabinoïdes de synthèse ?) ou de posologie. Face à une utilisation pragmatique, légalisée dans certains pays ou interdite en France, il est important de rester à l'écoute des effets décrits par les patients ainsi que de leurs attentes, la consommation de cannabis pouvant dans ce cadre correspondre à une volonté de meilleur contrôle sur leurs symptômes ou à un désir d'anxiolyse.

Conclusion

Le cannabis est actuellement un problème de santé publique, dont les aspects dépassent largement le cadre de la cancérologie. Il demeure essentiel de distinguer les études sur le cannabis des recherches sur l'utilisation ciblée de certains cannabinoïdes à visée symptomatique ou à visée antitumorale, des travaux complémentaires restant indispensables pour préciser la place de ces molécules. Même si, à ce jour, aucun lien épidémiologique n'a pu être démontré entre consommation de cannabis et incidence des cancers, des études prospectives doivent être mises en place pour analyser les conséquences, carcinologiques mais aussi psychosociales, de l'augmentation importante de la consommation de cannabis chez les jeunes, mise en évidence par l'étude européenne Espad. ▼

RÉFÉRENCES

- Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, *et al.* International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev*, 2002.
- Choquet M, Beck F, Hassler C, Spilka S, Morin D, Legleye S. *Les substances psychoactives chez les collégiens et lycéens : consommations en 2003 et évolutions depuis dix ans. Tendances.* Inserm & OFDT, 2004.
- Grant S, Contoreggi C, London ED. Drug abusers show impaired performance in a laboratory test of decision making. *Neuropsychologia* 2000 ; 38 : 1180-7.
- Hall W, MacPhee D. Cannabis use and cancer. *Addiction* 2002 ; 97 : 243-7.
- Chan PC, Sills RC, Braun AG, Haseman JK, Bucher JR. Toxicity and carcinogenicity of delta 9-tetrahydrocannabinol in Fischer rats and B6C3F1 mice. *Fundam Appl Toxicol* 1996 ; 30 : 109-17.
- MacPhee D. *Effects of marijuana on cell nuclei : a review of the literature relating to the genotoxicity of cannabis.* In *The health effects of cannabis*. Toronto : Centre for Addiction and Mental Health, 1999.
- Leuchtenberger C. *Effects of marijuana (cannabis) smoke on cellular biochemistry of in vitro test systems.* In *Cannabis and health hazards*. Toronto : Addiction Research Foundation, 1983.
- Wu TC, Tashkin DP, Djahed B, Rose JE. Pulmonary hazards of smoking marijuana as compared with tobacco. *N Engl J Med* 1988 ; 318 : 347-51.
- Fligiel SE, Roth MD, Kleerup EC, Barsky SH, Simmons MS, Tashkin DP. Tracheobronchial histopathology in habitual smokers of cocaine, marijuana, and/or tobacco. *Chest* 1997 ; 112 : 319-26.
- Barsky SH, Roth MD, Kleerup EC, Simmons M, Tashkin DP. Histopathologic and molecular alterations in bronchial epithelium in habitual smokers of marijuana, cocaine, and/or tobacco. *J Natl Cancer Inst* 1998 ; 90 : 1198-205.
- Baldwin GC, Tashkin DP, Buckley DM, Park AN, Dubinett SM, Roth MD. Marijuana and cocaine impair alveolar macrophage function and cytokine production. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 156 : 1606-13.
- Zhu LX, Sharma S, Stolina M, Gardner B, Roth MD, Tashkin DP, *et al.* Delta-9-tetrahydrocannabinol inhibits antitumor immunity by a CB2 receptor-mediated, cytokine-dependent pathway. *J Immunol* 2000 ; 165 : 373-80.
- Roth MD, Marques-Magallanes JA, Yuan M, Sun W, Tashkin DP, Hankinson O. Induction and regulation of the carcinogen-metabolizing enzyme CYP1A1 by marijuana smoke and delta (9)-tetrahydrocannabinol. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001 ; 24 : 339-44.
- Sidney S, Quesenberry CP, Friedman GD, Tekawa IS. Marijuana use and cancer incidence (California, United States). *Cancer Causes Control* 1997 ; 8 : 722-8.
- Zhang ZF, Morgenstern H, Spitz MR, Tashkin DP, Yu GP, Marshall JR, *et al.* Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999 ; 8 : 1071-8.
- Llewellyn CD, Linklater K, Bell J, Johnson NW, Warnakulasuriya S. An analysis of risk factors for oral cancer in young people : a case-control study. *Oral Oncol* 2004 ; 40 : 304-13.
- Munson AE, Harris LS, Friedman MA, Dewey WL, Carchman RA. Antineoplastic activity of cannabinoids. *J Natl Cancer Inst* 1975 ; 55 : 597-602.
- Powles T, te Poele R, Shamash J, Chaplin T, Propper D, Joel S, *et al.* Cannabis-induced cytotoxicity in leukemic cell lines : the role of the cannabinoid receptors and the MAPK pathway. *Blood* 2005 ; 105 : 1214-21.
- McKallip RJ, Lombard C, Fisher M, Martin BR, Ryu S, Grant S, *et al.* Targeting CB2 cannabinoid receptors as a novel therapy to treat malignant lymphoblastic disease. *Blood* 2002 ; 100 : 627-34.
- Sanchez C, De Ceballos ML, Del Pulgar TG, Rueda D, Corbacho C, Velasco G, *et al.* Inhibition of glioma growth in vivo by selective activation of the CB (2) cannabinoid receptor. *Cancer Res* 2001 ; 61 : 5784-9.
- Sanchez C, Galve-Roperh I, Canova C, Bracher P, Guzman M. Delta9-tetrahydrocannabinol induces apoptosis in C6 glioma cells. *FEBS Lett* 1998 ; 436 : 6-10.
- Galve-Roperh I, Sanchez C, Cortes ML, del Pulgar TG, Izquierdo M, Guzman M. Anti-tumoral action of cannabinoids : involvement of sustained ceramide accumulation and extracellular signal-regulated kinase activation. *Nat Med* 2000 ; 6 : 313-9.
- Schwarz H, Blanco FJ, Lotz M. Anandamide, an endogenous cannabinoid receptor agonist inhibits lymphocyte proliferation and induces apoptosis. *J Neuroimmunol* 1994 ; 55 : 107-15.
- Derocq JM, Segui M, Marchand J, Le Fur G, Casellas P. Cannabinoids enhance human B-cell growth at low nanomolar concentrations. *FEBS Lett* 1995 ; 369 : 177-82.
- Portella G, Laezza C, Laccetti P, De Petrocellis L, Di Marzo V, Bifulco M. Inhibitory effects of cannabinoid CB1 receptor stimulation on tumor growth and metastatic spreading : actions on signals involved in angiogenesis and metastasis. *FASEB J* 2003 ; 17 : 1771-3.

26. Casanova ML, Blazquez C, Martinez-Palacio J, Villanueva C, Fernandez-Acenero MJ, Huffman JW, et al. Inhibition of skin tumor growth and angiogenesis in vivo by activation of cannabinoid receptors. *J Clin Invest* 2003 ; 111 : 43-50.
27. Blazquez C, Casanova ML, Planas A, Del Pulgar TG, Villanueva C, Fernandez-Acenero MJ, et al. Inhibition of tumor angiogenesis by cannabinoids. *FASEB J* 2003 ; 17 : 529-31.
28. Hart S, Fischer OM, Ullrich A. Cannabinoids induce cancer cell proliferation via tumor necrosis factor alpha-converting enzyme (TACE/ADAM17)-mediated transactivation of the epidermal growth factor receptor. *Cancer Res* 2004 ; 64 : 1943-50.
29. Velasco G, Galve-Roperh I, Sanchez C, Blazquez C, Guzman M. Hypothesis : cannabinoid therapy for the treatment of gliomas? *Neuropharmacology* 2004 ; 47 : 315-23.
30. Blazquez C, Gonzalez-Feria L, Alvarez L, Haro A, Casanova ML, Guzman M. Cannabinoids inhibit the vascular endothelial growth factor pathway in gliomas. *Cancer Res* 2004 ; 64 : 5617-23.
31. Collège des pharmaciens de la province de Barcelone. www.farmaceuti-online.com (en espagnol), 2004.
32. De Jong FA, Engels FK, Mathijssen RH, van Zuylen L, Verweij J, Peters RP, et al. Medicinal cannabis in oncology practice : still a bridge too far? *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 2886-91.
33. Ameri A. The effects of cannabinoids on the brain. *Prog Neurobiol* 1999 ; 58 : 315-48.
34. Walker JM, Huang SM. Cannabinoid analgesia. *Pharmacol Ther* 2002 ; 95 : 127-35.
35. Siegling A, Hofmann HA, Denzer D, Mauler F, De Vry J. Cannabinoid CB (1) receptor upregulation in a rat model of chronic neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2001 ; 415 : R5-7.
36. Walker JM, Huang SM, Strangman NM, Tsou K, Sanudo-Pena MC. Pain modulation by release of the endogenous cannabinoid anandamide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 ; 96 : 12198-203.
37. Hohmann AG, Suplita RL, Bolton NM, Neely MH, Fegley D, Mangieri R, et al. An endocannabinoid mechanism for stress-induced analgesia. *Nature* 2005 ; 435 : 1108-12.
38. Scott DA, Wright CE, Angus JA. Evidence that CB-1 and CB-2 cannabinoid receptors mediate antinociception in neuropathic pain in the rat. *Pain* 2004 ; 109 : 124-31.
39. Baker D, Pryce G, Giovannoni G, Thompson AJ. The therapeutic potential of cannabis. *Lancet Neurol* 2003 ; 2 : 291-8.
40. Meng ID, Manning BH, Martin WJ, Fields HL. An analgesia circuit activated by cannabinoids. *Nature* 1998 ; 395 : 381-3.
41. Campbell FA, Tramer MR, Carroll D, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *Br Med J* 2001 ; 323 : 13-6.
42. Karst M, Salim K, Burstein S, Conrad I, Hoy L, Schneider U. Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain : a randomized controlled trial. *JAMA* 2003 ; 290 : 1757-62.
43. Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A, et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study) : multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003 ; 362 : 1517-26.
44. Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *Br Med J* 2004 ; 329 : 253.
45. Erkens JA, Janse AF, Herings RM. Limited use of medicinal cannabis but for labeled indications after legalization. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2005.
46. Voth EA, Schwartz RH. Medicinal applications of delta-9-tetrahydrocannabinol and marijuana. *Ann Intern Med* 1997 ; 126 : 791-8.
47. Lapey JD. Medicinal uses of marijuana. *Ann Intern Med* 1997 ; 127 : 1134-5.
48. Bayer R. Medicinal uses of marijuana. *Ann Intern Med* 1997 ; 127 : 1134 ; (author reply 1135).
49. O'Connell TJ. Medicinal uses of marijuana. *Ann Intern Med* 1997 ; 127 : 1134 ; (author reply 1135).
50. Tramer MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting : quantitative systematic review. *Br Med J* 2001 ; 323 : 16-21.
51. ESMO Recommendations for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (NV). *Ann Oncol* 2001 ; 12 : 1059-60.
52. Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. *Standards options et recommandations pour l'utilisation des médicaments anti-émétiques en cancérologie*. Montrouge : John Libbey Eurotext, 1997.
53. Chang AE, Shilling DJ, Stillman RC, Goldberg NH, Seipp CA, Barofsky I, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic in cancer patients receiving high-dose methotrexate. A prospective, randomized evaluation. *Ann Intern Med* 1979 ; 91 : 819-24.
54. Frytak S, Moertel CG, O'Fallon JR, Rubin J, Creagan ET, O'Connell MJ, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic for patients receiving cancer chemotherapy. A comparison with prochlorperazine and a placebo. *Ann Intern Med* 1979 ; 91 : 825-30.
55. Tchekmedyian NS, Zahyna D, Halpert C, Heber D. Clinical aspects of nutrition in advanced cancer. *Oncology* 1992 ; 49(Suppl 2) : 3-7.
56. Desport JC, Blanc-Vincent MP, Gory-Delabaere G, Bachmann P, Beal J, Benamouzig R, et al. Standards, Options and Recommendations (SOR) for the use of appetite stimulants in oncology. Work group. Federation of the French Cancer Centres (FNCLCC). *Bull Cancer* 2000 ; 87 : 315-28.
57. Williams CM, Kirkham TC. Observational analysis of feeding induced by Delta9-THC and anandamide. *Physiol Behav* 2002 ; 76 : 241-50.
58. Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L, Liu J, Batkai S, Jarai Z, et al. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature* 2001 ; 410 : 822-5.
59. Jatoti A, Windschitl HE, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, Mailliard JA, et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia : a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 567-73.