

Cannabis et pathologies digestives

➔ **Benoit Coffin**

✉ Service de Gastroentérologie, AP-HP Hôpital Louis Mourier, Colombes et Université Denis Diderot Paris 7

E-mail : benoit.coffin@aphp.fr

Le cannabis

Les deux principales sous-espèces de cannabis sont *Cannabis sativa* et *Cannabis indica*. Elles contiennent environ 60 composés actifs différents appelés cannabinoïdes. Le cannabinoïde le plus abondant est le delta 9-tetrahydrocannabinoid (Δ^9 THC) qui est la principale substance ayant un effet psychotrope.

Le cannabis a longtemps été un produit de la pharmacopée traditionnelle et autorisé. Aux USA, sous la pression politique, il a été retiré de la liste des produits pharmaceutiques en 1944. En 1986, la *Food and Drug Administration* a autorisé l'utilisation du cannabis à visée thérapeutique dans certaines indications, principalement les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie résistants aux traitements standards. Depuis quelques années plusieurs États ont autorisé la vente et la consommation du cannabis, il n'est pas très difficile de s'en procurer dans les pays où sa consommation n'est pas autorisée. Son mode de consommation est variable. Le plus habituel est l'inhalation (joints, pipe, pipe à l'eau) mais de nombreux autres modes de consommation sont maintenant disponibles (soda, biscuits, sauce barbecue, huile...). La concentration des produits commercialisés n'est pas standardisée, les concentrations de Δ^9 THC sont habituellement comprises entre 0,5 et 5 % mais peuvent aller jusqu'à 50 %. Les autres produits présents dans le cannabis, en particulier les insecticides, ne sont jamais signalés. Les effets psychotropes du cannabis apparaissent dans les quelques minutes suivant une inhalation, 30 à 90 minutes après

une ingestion orale. L'effet maximal survient 2 à 3 heures après et dure de 4 à 12 heures. L'attaque d'anxiété et les symptômes psychiques sont les principaux effets indésirables du cannabis (1). En France, différentes enquêtes estiment que 3,9 millions de personnes ont consommé du cannabis, 1,2 million d'entre eux seraient des consommateurs réguliers.

Le système endocannabinoïde

Les cannabinoïdes endogènes et de synthèse activent 2 types de récepteurs qui sont couplés à une protéine G qui permet le transfert d'information à l'intérieur de la cellule. Les récepteurs cannabinoïdes de type 1, CB1, sont présents au niveau du système nerveux entérique, sur les terminaisons sensibles du nerf vague et des nerfs spinaux ; ils participent à la libération de différents neurotransmetteurs. Les récepteurs cannabinoïdes de type 2, CB2, sont essentiellement présents au niveau du système immunitaire. Les récepteurs CB1 sont exprimés dans le tissu colique normal et le colon répond aux cannabinoïdes. À l'inverse les récepteurs CB2 sont exprimés surtout dans du tissu inflammatoire, principalement au cours des MICI. La stimulation des récepteurs CB2 a un effet modulateur sur les cellules immunitaires, les macrophages et les lymphocytes B et T. L'anandamide et le 2-arachidonicglycerol (2-AG) sont les 2 principaux ligands naturels des récepteurs CB1 et CB2. À des concentrations physiologiques, ils peuvent se fixer sur les 2 types de récepteurs, à des faibles concentrations

Objectifs

- Connaître les effets et les mécanismes d'action des substances cannabinoïdes sur le tube digestif
- Connaître l'intérêt potentiel des substances cannabinoïdes en pathologie digestive
- Connaître le diagnostic et les modalités de prise en charge de l'*hyperemesis cannabinoïde*

Conflit d'intérêt

Aucun

Mots-clés

Cannabis, cannabinoïdes, MICI, vomissements, hyperemesis cannabinoïde syndrome

nano molaires le 2-AG est spécifique des récepteurs CB1. La découverte de ces deux substances suggère que les cannabinoïdes interviennent dans la régulation de certaines fonctions digestives. Les récepteurs cannabinoïdes, leurs ligands endogènes et les enzymes permettant leur dégradation constituent le système endocannabinoïde (1).

Effets sur la motricité digestive

Le système endocannabinoïde, par les récepteurs CB1 naturellement présents, participe à la régulation de la motricité digestive. Chez le rongeur, l'activation des récepteurs CB1 inhibe la motricité gastrique et intestinale. L'utilisation d'antagoniste des récepteurs CB1 a un effet opposé, ce qui suggère qu'il existe un tonus basal régulé par les endocannabinoïdes. De nombreuses études chez l'animal ou *in vitro* ont montré que les agonistes endogènes ou exogènes des récepteurs CB1 diminuent la motricité digestive alors que les antagonistes CB1 l'augmente sans que cela ne débouche sur des études chez l'homme. Chez des sujets sains non-consommateurs de cannabis, le $\Delta 9$ THC ne modifiait pas la vidange gastrique (2), alors que chez des consommateurs réguliers il ralentissait la vidange gastrique (3). Sur le plan moteur, on peut retenir que globalement le cannabis diminue les relaxations transitoires du sphincter inférieur de l'œsophage, diminue la motricité gastrique, diminue le tonus et la motricité coliques (1).

Cannabis et syndrome de l'intestin irritable

L'hypersensibilité viscérale et, à moindre degré, les troubles moteurs sont des mécanismes physiopathologiques essentiels au cours du syndrome de l'intestin irritable. De nombreuses études chez l'animal suggèrent que les cannabinoïdes interviennent dans la régulation de la sensibilité viscérale (4). Des études de pharmacodynamie sur le très court terme ont montré que, chez le volontaire sain, le dronabinol, un

agoniste CB1, diminuait le tonus et la motricité colique, mais ne modifiait pas la sensibilité à la distension (5). Chez des patients ayant un syndrome de l'intestin irritable à diarrhée prédominante, le dronabinol diminuait l'hypersensibilité viscérale à la distension et avait également des effets similaires sur la motricité colique (6). Ces effets seraient plus marqués chez des patients ayant un polymorphisme spécifique du gène codant pour le récepteur CB1, *CNR1 rs806378*. Ces effets potentiels des cannabinoïdes chez les patients ayant un SII, notamment ceux avec une forme à diarrhée prédominante, doivent être confirmés par des études randomisées de qualité sur le long terme. Chez les patients ayant une douleur abdominale chronique sans trouble du transit, situation assez proche du SII, une étude randomisée de phase II contre placebo a montré que le THC à dose progressive (9 puis 15 mg) n'avait aucun effet significatif par rapport au placebo sur la douleur abdominale (7).

Cannabis et maladies inflammatoires

Les préparations à base de cannabis ont un effet anti-inflammatoire au cours des MICI, mais leur utilisation est limitée à cause des effets psychotropes. Le cannabidiol (CBD), une autre substance active du cannabis, partage les mêmes effets potentiellement bénéfiques sans avoir d'effet psychotrope. Il diminue la douleur abdominale, l'anorexie et la diarrhée (8). Dans une étude de cohorte menée chez 100 patients ayant une RCH et 191 une maladie de Crohn, environ la moitié consommait du cannabis de manière occasionnelle et 14 % de manière régulière pour améliorer certains symptômes comme la diarrhée, les douleurs abdominales ou diminuer la prise d'antalgique (9). Dans une autre étude de cohorte prospective chez 292 patients avec une MICI, 12 % étaient des fumeurs actifs de cannabis, 39 % étaient d'anciens fumeurs de cannabis et 49 % n'en avaient jamais consommé. Parmi les consommateurs, la majorité trouvait que le cannabis était utile pour diminuer la douleur abdominale et la diarrhée (10). Dans une étude rétrospective chez 30 patients, Naftali *et al* (11) ont montré que le

cannabis diminuait les scores d'activité au cours de la maladie de Crohn. Dans une étude prospective randomisée en double aveugle chez 21 patients ayant une maladie de Crohn réfractaire aux corticoïdes, immunosuppresseurs ou anti TNF, la même équipe a montré que 115 mg de $\Delta 9$ THC deux fois par jour, sous forme de joints, entraînait une réponse clinique (diminution du CDAI > 100) chez 90 % des patients traités vs. 40 % dans le groupe placebo, 3 patients du groupe traité étant en rémission sans corticoïdes (12). La même équipe a rapporté en 2018 deux autres études randomisées qui ne sont publiées que sous forme de résumé. Chez des patients atteints de RCH ne répondant pas à un traitement habituel, la prise de 11,5 mg de THC deux fois par jour sous forme de joints diminuait significativement l'activité clinique mesurée par le Mayo score, ne modifiait pas les paramètres biologiques de l'inflammation mais améliorait les lésions endoscopiques mesurées par le Mayo score (12 bis). Une autre au cours de la maladie de Crohn chez 46 patients avec la même dose de THC, confirmait que le cannabis permettait d'obtenir une rémission clinique mesurée par le CDAI chez 65 % des patients, mais ne modifiait pas les paramètres de l'inflammation ni les scores endoscopiques (12 ter). Enfin, une étude de cohorte observationnelle menée chez des patients ayant une maladie de Crohn a confirmé un effet bénéfique du cannabis sur la douleur abdominale (84 %), les crampes abdominales (77 %), les douleurs articulaires (48 %) et la diarrhée (19 %). Cependant, l'utilisation prolongée de cannabis, plus de 6 mois, était un facteur indépendant significativement associé au recours à une chirurgie (OR = 5,03, IC95 % : 1,45-17,46) après ajustement sur les facteurs démographiques, le tabac, la durée d'évolution et l'utilisation de biothérapies (13). Même s'il semble améliorer certains symptômes, il apparaît logique de recommander aux patients atteints de maladie de Crohn de ne pas consommer de cannabis.

Cannabis et maladies du foie

De nombreuses données expérimentales ont montré que le cannabis et ses récepteurs avaient un rôle dans différentes maladies du foie.

L'activation des récepteurs CB1 favorise la stéatose et l'utilisation d'un antagoniste diminue la stéatose. L'activation des récepteurs CB1 active la lipogenèse de novo et diminue la β -oxydation des acides gras. L'activation des récepteurs CB2 augmente l'insulino-résistance. Ces effets pourraient indirectement augmenter la stéatose et la progression de la fibrose hépatique chez les patients atteints d'hépatite C et diminuer l'éradication virale (14-16). Cependant, certains auteurs ont montré qu'une faible consommation de cannabis améliorerait l'observance et donc l'efficacité des traitements antiviraux (17), mais ces constatations datent d'avant la mise sur le marché des traitements modernes de l'hépatite C, mieux tolérés et d'une durée plus courte. Il semble donc raisonnable de recommander aux patients atteints d'hépatite C de ne pas consommer de cannabis de manière régulière.

Cannabis et maladies du pancréas

Les récepteurs CB1 et CB2 sont aussi présents au niveau du pancréas avec une faible expression dans le tissu sain ; leur expression est augmentée en cas d'inflammation. L'activation des récepteurs CB1 a un effet fibrosant alors que l'activation des récepteurs CB2 a un effet inverse. Plusieurs cas cliniques de patients ayant une pancréatite aiguë induite par la prise de cannabis ont été rapportés ces dernières années (1). Dans une étude de cohorte, il a été montré que 10 % des patients ayant une pancréatite aiguë, toutes causes confondues, consommaient du cannabis ; il s'agissait du seul facteur retrouvé chez 9 % des patients ayant une pancréatite aiguë dite idiopathique (18). Une étude randomisée récente a montré que la prise de 8 mg de namisol (du $\Delta 9$ THC sous forme pure) ne diminuait pas la douleur chez des patients ayant une pancréatite chronique (19). Enfin, la consommation de cannabis augmentait le risque de pancréatite aiguë post cholangiographie rétrograde (OR 1,2 ; IC 95 % : 1,1-1,4) (20). Il paraît donc raisonnable de recommander un sevrage du cannabis chez les patients ayant une maladie du pancréas.

Cannabis et nausées-vomissements induit par la chimiothérapie

Les nausées et les vomissements induits par la chimiothérapie sont fréquents. Ces symptômes sont associés à une anxiété et une dépression et, dans certains cas extrêmes, peuvent aboutir à une mauvaise compliance au traitement, voire son arrêt. Les récepteurs CB1 sont présents dans toutes les régions du cerveau, y compris le noyau dorsal du vague impliqué dans le contrôle du vomissement. Chez l'animal, l'effet antiémétique du cannabis passe par la stimulation des récepteurs CB1 situés à ce niveau. À ce jour, le dronabinol, le nabinol et le levotrandol, 3 analogues de synthèse du $\Delta 9$ THC ont été évalués dans différentes études cliniques chez des patients ayant des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie. Dans cette indication, la dernière méta-analyse (21) portant sur 23 études, a montré que les cannabinoïdes de synthèse étaient plus efficaces que les traitements de première ligne (prokinétiques, neuroleptiques, agonistes dopaminergiques) avec cependant un assez faible niveau de preuve. Une étude a comparé l'efficacité du dronabinol à l'ondansétron (un agoniste des récepteurs 5HT-3), seul ou en associant les 2 molécules (22). Le dronabinol n'était pas plus efficace que l'ondansétron, et l'association des 2 molécules n'apportait pas de gain thérapeutique. À ce jour, il n'y a pas eu d'étude comparant ces molécules avec l'aprepitant, un antagoniste des récepteurs neurokinine-1. Les recommandations actuelles de l'*American Society of Clinical Oncology* et de l'*European Society of Clinical Oncology* sont de ne pas utiliser les cannabinoïdes en première ligne thérapeutique et de les réserver aux patients réfractaires à tous les traitements.

Le paradoxe du cannabis : l'hyperemesis cannabinoïde syndrome

En même temps que le développement de la consommation du cannabis, il a été décrit un nouveau syndrome, l'*hyperemesis cannabinoïde syndrome* (HCS), différent du

syndrome des vomissements cycliques. L'HCS est caractérisé par l'apparition de nausées et vomissements cycliques associés à la prise de bain/douche chauds de manière compulsive chez des consommateurs chroniques de cannabis. Le mécanisme de l'HCS est mal connu, il a été suggéré que la consommation chronique de cannabis avec une longue demi-vie de $\Delta 9$ THC pourrait induire une « auto-réintoxication » durant des périodes de jeun avec lipolyse. Chez l'animal, de faibles doses de $\Delta 9$ THC ont un effet anti-vomitif alors que l'effet contraire est obtenu avec de fortes doses. Sur le plan clinique, il existe 3 phases (23) : la phase prodromique est caractérisée par des nausées matinales, une peur de vomir et une gêne abdominale qui peut durer plusieurs semaines à plusieurs mois. Les patients consultent le plus souvent en urgence lors de la phase de vomissements caractérisée par des nausées intenses, des vomissements profus et une douleur abdominale diffuses, en général d'intensité modérée. Il existe dans la majorité des cas un amaigrissement rapide et une déshydratation secondaires à l'abondance des vomissements. Puis la phase de guérison survient avec retour à la normale et reprise de poids. Durant la phase aiguë de vomissements, les patients ont un besoin compulsif de prendre des bains/douches chauds. Ce symptôme, quasi pathognomonique, doit être recherché systématiquement à l'interrogatoire. Son mécanisme n'est pas élucidé. Ce syndrome a longtemps été mal connu, les patients continuant à consommer du cannabis, soit disant pour son effet bénéfique sur les vomissements et finissant par tomber dans un cercle vicieux. La meilleure connaissance de ce syndrome doit faire rechercher la consommation de cannabis de manière systématique chez des patients consultant pour des vomissements cycliques voire, si nécessaire, rechercher les dérivés cannabinoïdes dans les urines. Le seul traitement curatif repose sur l'arrêt total et définitif du cannabis le plus souvent avec une prise en charge spécialisée en addictologie.

Conclusion

Le cannabis et les cannabinoïdes ont de nombreux effets sur le tube digestif. À ce jour les agonistes de synthèse n'ont pas trouvé une place

dans l'arsenal thérapeutique des différentes maladies digestives. La consommation régulière de cannabis pourrait avoir un effet bénéfique dans certaines situations, mais compte tenu des nombreux effets délétères, notamment au cours des maladies inflammatoires, de l'hépatite C et des maladies du pancréas, il ne paraît pas raisonnable de recommander une consommation régulière de cannabis pour traiter certains symptômes digestifs.

Références

- Goyal H, Singla U, Gupta U, May E. Role of cannabis in digestive disorders. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29:135-43.
- Bateman DN. Delta-9-tetrahydrocannabinol and gastric emptying. *Br J Clin Pharmacol*. 1983;15:749-51.
- McCallum RW, Soykan I, Sridhar KR, Ricci DA, Lange RC, Plankey MW. Delta-9-tetrahydrocannabinol delays the gastric emptying of solid food in humans: a double-blind, randomized study. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13:77-80.
- Malik Z, Baik D, Schey R. The role of cannabinoids in regulation of nausea and vomiting, and visceral pain. *Curr Gastroenterol Rep*. 2015;17:429.
- Klooker TK, Liefeld KEM, Van Den Wijngaard RM, Boeckxstaens GEE. The cannabinoid receptor agonist delta-9-tetrahydrocannabinol does not affect visceral sensitivity to rectal distension in healthy volunteers and IBS patients. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23:30-5, e2.
- Wong BS, Camilleri M, Busciglio I, Carlson P, Szarka LA, Burton D, *et al*. Pharmacogenetic trial of a cannabinoid agonist shows reduced fasting colonic motility in patients with nonconstipated irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2011;141:1638-1647. e1-7.
- de Vries M, van Rijckevorsel DCM, Vissers KCP, Wilder-Smith OHG, van Goor H. Tetrahydrocannabinol Does Not Reduce Pain in Patients With Chronic Abdominal Pain in a Phase 2 Placebo-controlled Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1079-1086.e4.
- Esposito G, Filippis DD, Cirillo C, Iuvone T, Capocchia E, Scuderi C, *et al*. Cannabidiol in inflammatory bowel diseases: a brief overview. *Phytother Res PTR*. 2013;27:633-6.
- Lal S, Prasad N, Ryan M, Tangri S, Silverberg MS, Gordon A, *et al*. Cannabis use amongst patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23:891-6.
- Ravikoff Allegretti J, Courtwright A, Lucci M, Korzenik JR, Levine J. Marijuana use patterns among patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:2809-14.
- Naftali T, Lev LB, Yablecovitch D, Half E, Konikoff FM. Treatment of Crohn's disease with cannabis: an observational study. *Isr Med Assoc J* 2011;13:455-8.
- Naftali T, Mechulam R, Lev LB, Konikoff FM. Cannabis for inflammatory bowel disease. *Dig Dis*. 2014;32:468-74.
- bis Naftali T, Bar Lev Schlieder L, Sklerovsky Benjaminov F, Lish I, Hirsch J, Konikoff FM. Cannabis induces clinical and endoscopic improvement in moderately active ulcerative colitis (UC). *ECCO 2018 P398*.
- ter Naftali T, Bar-Lev Schlieder L, Konikoff F, Benjaminov F, Lish I, Sergeev I, Ringel Y. Cannabis induces clinical response but not endoscopic response in Crohn's disease patients. *UEGW 2018 OP196*.
- Storr M, Devlin S, Kaplan GG, Panaccione R, Andrews CN. Cannabis use provides symptom relief in patients with inflammatory bowel disease but is associated with worse disease prognosis in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:472-80.
- Hezode C, Roudot-Thoraval F, Nguyen S, Grenard P, Julien B, Zafrani E-S, *et al*. Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatolokly* 2005;42:63-71.
- Hezode C, Zafrani ES, Roudot-Thoraval F, Costentin C, Hessami A, Bouvier-Alias M, *et al*. Daily cannabis use: a novel risk factor of steatosis severity in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2008;134:432-9.
- Ishida JH, Peters MG, Jin C, Louie K, Tan V, Bacchetti P, *et al*. Influence of cannabis use on severity of hepatitis C disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:69-75.
- Sylvestre DL, Clements BJ, Malibu Y. Cannabis use improves retention and virological outcomes in patients treated for hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18:1057-63.
- Simons-Linares CR, Barkin JA, Wang Y, Jaiswal P, Trick W, Bartel MJ, *et al*. Is There an Effect of Cannabis Consumption on Acute Pancreatitis? *Dig Dis Sci*. 2018;63:2786-91.
- de Vries M, Van Rijckevorsel DCM, Vissers KCP, Wilder-Smith OHG, Van Goor H. Single dose delta-9-tetrahydrocannabinol in chronic pancreatitis patients: analgesic efficacy, pharmacokinetics and tolerability. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81:525-37.
- Njei B, Sharma P, McCarty TR, Singh M, Haque L, Aslanian HR, *et al*. Cannabis Use Is Associated With Increased Risk of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: Analysis of the US Nationwide Inpatient Sample Database, 2004-2014. *Pancreas*. 2018;47:1142-9.
- Smith LA, Azariah F, Lavender VTC, Stoner NS, Bettiol S. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(11):CD009464.
- Meiri E, Jhangiani H, Vredenburg JJ, Barbato LM, Carter FJ, Yang H-M, *et al*. Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Curr Med Res Opin*. 2007;23:533-43.
- Galli JA, Sawaya RA, Friedenber FK. Cannabinoid hyperemesis syndrome. *Curr Drug Abuse Rev*. 2011;4:241-9.

LES CINQ POINTS FORTS

Le cannabinoïde le plus abondant au sein du cannabis est le delta 9-tetrahydrocannabinoïde (Δ^9 THC) ; c'est la principale substance ayant un effet psychotrope.

Il y a 2 récepteurs endogènes aux cannabinoïdes. Les récepteurs CB1 sont présents à l'état normal et sont impliqués dans la régulation de la motricité. Les récepteurs CB2 sont exprimés en cas de pathologies inflammatoires et participent à la régulation de l'inflammation.

Au cours des MICI, la prise de cannabis améliore certains symptômes (diarrhée, douleurs) mais la prise au long cours augmenterait le recours à la chirurgie au cours de la maladie de Crohn.

Les cannabinoïdes ont une efficacité au cours des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie. Les sociétés savantes limitent leur utilisation aux patients réfractaires à tous les traitements habituels.

L'hyperemesis cannabinoïde syndrome est caractérisé par des vomissements cycliques abondants et incoercibles associés à la prise compulsive de bains ou douches chaudes chez des consommateurs chroniques de cannabis, souvent à forte dose.

Questions à choix unique

Question 1

Au cours de la maladie de Crohn, une consommation régulière de cannabis diminue (une réponse fausse) :

- A. La diarrhée
- B. La douleur abdominale
- C. L'activité de la maladie
- D. Le risque de chirurgie
- E. L'intensité des douleurs articulaires

Question 2

Au cours des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie, le cannabis ou les cannabinoïdes testés (une réponse exacte) :

- A. Agissent par leur action sur la motricité gastrique
- B. Sont plus efficaces s'ils sont associés aux anti-5HT3 (setrons)
- C. Sont plus efficaces que l'aprepitant
- D. Sont aussi efficaces que les traitements de première ligne (prokinétiques, neuroleptiques, agonistes dopaminergiques)
- E. Sont réservés aux patients réfractaires à tous les traitements habituels

Question 3

Parmi les propositions suivantes concernant l'*hyperemesis cannabinoïde syndrome*, laquelle est exacte :

- A. Vomissements chroniques chez des fumeurs occasionnels de cannabis
- B. Vomissements abondants et profus avec retentissement sur l'état général
- C. Besoin compulsif de prendre des douches ou des bains froids
- D. Présence de nausées permanentes en dehors des crises
- E. Le traitement repose sur de faibles doses de dronabinol, un agoniste CB1, en ATU nominative

Notes
