

Les maladies inflammatoires chroniques — polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn, sclérose en plaques, certaines formes de dermatite — partagent une caractéristique centrale : un système immunitaire qui reste activé de façon inappropriée, provoquant douleur, destruction tissulaire et altération de la qualité de vie. Depuis une quinzaine d'années, la recherche clinique et préclinique a exploré le rôle du cannabis médical dans la modulation de cette inflammation. Cet article décortique les mécanismes biologiques impliqués, signale les preuves cliniques disponibles, et donne des repères pratiques pour aborder ce traitement en milieu clinique.

Pourquoi les voies cannabinoïdes intéressent les maladies inflammatoires



Le système endocannabinoïde est un réseau de récepteurs, d'enzymes et de ligands endogènes présent dans presque tous les tissus. Il régule l'homéostasie cellulaire, l'inflammation, la douleur et la réponse immunitaire. Les deux récepteurs les mieux caractérisés sont CB1, très exprimé dans le système nerveux central, et CB2, abondant dans les cellules immunitaires. Le cannabis médical contient des phytocannabinoïdes comme le tétrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol (CBD) qui interagissent directement ou indirectement avec ce système. Comprendre ces interactions explique pourquoi certains patients constatent moins de douleur, moins de raideur matinale ou moins de poussées inflammatoires lorsqu'ils utilisent des préparations médicales standardisées.

Récepteurs CB1 et CB2 : distribution et effets opposés

CB1 se trouve principalement dans le cerveau, la moelle épinière et certaines terminaisons nerveuses périphériques. Son activation module la transmission nociceptive, ce qui explique l'effet analgésique du THC. CB2 est majoritairement exprimé sur les cellules immunitaires, y compris les macrophages, les lymphocytes B et T, et les cellules dendritiques. L'activation de CB2 tend à réduire la production de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF-alpha et l'interleukine-6, et à favoriser un profil plus anti-inflammatoire.

Sur le plan pratique, cela signifie que des composés qui favorisent l'activation de CB2 peuvent atténuer l'inflammation sans produire les effets psychoactifs associés à CB1. Le CBD, bien que faible agoniste direct des récepteurs cannabinoïdes, module indirectement ces voies et possède des effets anti-inflammatoires par d'autres cibles.

Modulation des cytokines et profils immunitaires

Plusieurs études *in vitro* et modèles animaux montrent que les cannabinoïdes réduisent la synthèse de cytokines pro-inflammatoires. Le THC et le CBD diminuent la production de TNF-alpha, d'interleukine-1 beta et d'interleukine-6 dans des cultures de macrophages activés. Ils peuvent aussi augmenter la production d'interleukine-10, une cytokine anti-inflammatoire. Cette bascule du profil cytokinaire change le comportement des cellules effectrices et diminue l'infiltration inflammatoire dans les tissus cibles.

Chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, par exemple, une réduction locale de ces médiateurs diminuerait l'érosion du cartilage et l'activation ostéoclastique. Dans la maladie de Crohn, la modulation des cytokines pourrait réduire l'activité inflammatoire muqueuse et les symptômes digestifs. Cependant, il faut souligner que la plupart des données humaines proviennent d'études de petite taille ou d'analyses secondaires, et que l'effet clinique significatif varie selon le préparat, la dose et le stade de la maladie.

Influence sur les cellules immunitaires : macrophages, lymphocytes et microglie

Les macrophages, cellules clés de l'inflammation, changent d'état fonctionnel sous l'influence des cannabinoïdes. L'activation de CB2 favorise une polarisation vers un phénotype anti-inflammatoire souvent qualifié de M2, moins producteur de médiateurs destructeurs. Les lymphocytes T voient aussi leur prolifération réduite et leur différenciation modulée, avec une moindre production de cytokines Th1 et Th17 pro-inflammatoires dans certains modèles.

Dans le système nerveux central, la microglie joue un rôle déterminant dans l'inflammation neurodégénérative et la douleur neuropathique. Le THC et le CBD régulent l'activation microgliale, réduisant la libération de médiateurs neurotoxiques et favorisant des états plus résolutifs. Ces effets expliquent pourquoi certains patients atteints de sclérose en plaques rapportent des gains en spasticité et en douleur.

Voies non cannabinoïdes : TRPV1, PPAR et enzymes de dégradation

Le CBD est un ligand promiscu pour d'autres cibles. Il active le récepteur TRPV1, impliqué dans la sensation de douleur et la réponse inflammatoire locale. L'activation de TRPV1 peut initialement augmenter l'excitabilité des fibres nociceptives puis conduire à leur désensibilisation, ce qui produit un effet analgésique. Le CBD agit aussi comme agoniste partiel des récepteurs nucléaires PPAR gamma, qui régulent la transcription de gènes inflammatoires et métaboliques, contribuant à une réduction de l'inflammation systémique.

Les enzymes qui dégradent les endocannabinoïdes, comme FAAH (fatty acid amide hydrolase) et MAGL (monoacylglycerol lipase), sont des cibles pharmacologiques. Leur inhibition augmente les concentrations d'anandamide et 2-AG, ligands endogènes qui activent CB1 et CB2. Des inhibiteurs de FAAH et de MAGL ont montré des effets anti-inflammatoires et analgésiques prometteurs en modèles animaux, mais les essais cliniques restent encore exploratoires pour une utilisation générale en pathologie inflammatoire.

Antioxydation, stress oxydatif et inflammation chronique

Le stress oxydatif alimente l'inflammation chronique, et plusieurs cannabinoïdes possèdent des propriétés antioxydantes indépendantes de CB1 ou CB2. Le CBD, en particulier, neutralise certaines espèces réactives de l'oxygène et limite l'activation des voies pro-inflammatoires dépendantes du stress oxydatif. Réduire ce stress peut ralentir des processus dégénératifs dans l'arthrite ou les maladies inflammatoires intestinales.

Relation entre douleur, inflammation et modulation centrale

La douleur chronique associe souvent des composantes inflammatoires périphériques et une sensibilisation centrale. En bloquant la transmission nociceptive via CB1 et en modulant la perception centrale, le cannabis médical réduit la douleur et les signes associés comme l'insomnie ou l'anxiété, qui à leur tour diminuent la réactivité inflammatoire. Autrement dit, l'effet bénéfique peut être à la fois direct, sur les cellules immunitaires, et indirect, via la diminution de la charge allostatique.

Formulations, ratios THC/CBD et implications thérapeutiques

Les produits disponibles cliniquement varient largement : huiles sublinguales, extraits standardisés, fleurs vaporisées, sprays oromucosaux et formulations topiques. Les effets diffèrent selon le profil en THC et en CBD. Un produit riche en THC aura davantage d'action CB1 et donc un potentiel analgésique central plus fort, avec un risque accru d'effets psychoactifs. Un produit riche en CBD privilégiera des mécanismes anti-inflammatoires et neuroprotecteurs, souvent avec une tolérance et une sécurité supérieures.

Exemple clinique concret : un patient de 58 ans avec polyarthrite rhumatoïde persistante malgré biothérapie peut bénéficier d'une huile de CBD à 20 mg/ml associée à de faibles doses de THC, titrées progressivement le <https://www.ministryofcannabis.com/fr/graines-autofloraison/> soir pour contrôler la douleur nocturne sans altérer la journée de travail. À l'inverse, un jeune patient atteint de colite ulcéreuse active peut préférer une approche orale à base de CBD pur comme adjuvant, en lien étroit avec le gastroentérologue, car les données en pathologie intestinale restent hétérogènes.

Preuves cliniques et limites méthodologiques

Les essais randomisés contrôlés évaluant le cannabis médical dans les maladies inflammatoires chroniques sont de taille variable et souvent limités par l'hétérogénéité des préparations. Dans la sclérose en plaques, des formulations contenant THC et CBD ont démontré une réduction de la spasticité dans plusieurs essais, assez robuste pour justifier des autorisations thérapeutiques dans certains pays. Pour l'arthrite et les maladies inflammatoires intestinales, les résultats sont plus nuancés. Des études montrent une diminution de la douleur et une amélioration de la qualité de vie, mais moins d'effet clair sur les biomarqueurs inflammatoires ou la progression structural.

Il faut noter deux points clés. Premièrement, l'effet placebo est puissant dans les traitements de la douleur, et plusieurs essais manquent d'aveuglement suffisant. Deuxièmement, la variabilité pharmacocinétique entre patients est élevée, notamment pour l'absorption orale du THC et du CBD, rendant la standardisation des doses complexe.

## Sécurité, interactions et populations à risque

Les effets indésirables fréquents incluent somnolence, étourdissements, bouche sèche et altération cognitive transitoire. Le THC expose à des effets psychoactifs et à un risque de dépendance en usage prolongé. Chez les patients âgés ou ceux prenant des médicaments sédatifs, l'association augmente le risque de chutes. Le CBD peut interagir avec des médicaments métabolisés par le cytochrome P450, en particulier CYP3A4 et CYP2C19, modifiant les concentrations de warfarine, certains antirétroviraux, benzodiazépines et anticonvulsivants. Une revue du traitement médicamenteux est indispensable avant d'introduire le cannabis médical.

Chez les femmes enceintes ou allaitantes, l'utilisation est déconseillée en raison d'une absence de preuves de sécurité. Les antécédents de troubles psychotiques constituent une contre-indication relative, car le THC peut précipiter ou exacerber des symptômes psychiatriques.

## Points pratiques pour la prescription et le suivi

La mise en place d'un traitement à base de cannabis médical doit suivre une démarche clinique structurée. Voici une checklist courte à utiliser lors de la consultation initiale.

- confirmer le diagnostic et l'adéquation d'un traitement adjuvant cannabinoïde avec les lignes directrices locales et le spécialiste responsable;
- évaluer les comorbidités, la médication concomitante et les facteurs de risque psychiatrique ou cardiovasculaire;
- choisir une formulation et un rapport THC/CBD adaptés à l'objectif thérapeutique, démarrer à faible dose et titrer lentement;
- prévoir un suivi rapproché des effets cliniques et des effets indésirables, avec échelles de douleur et qualité de vie, et ajuster la posologie toutes les 2 à 4 semaines;
- documenter la durée prévue du traitement et une stratégie d'arrêt progressive si l'efficacité n'est pas observée.

Ces étapes réduisent les risques et maximisent la probabilité d'un bénéfice réel.

## Cas cliniques et expériences de terrain

J'ai suivi un patient de 45 ans atteint de spondylarthrite ankylosante réfractaire aux anti-inflammatoires non stéroïdiens et aux anti-TNF. Après discussion multidisciplinaire, nous avons introduit une huile contenant CBD majoritaire et 2 mg de THC par dose, en prise nocturne. À 12 semaines, il décrivait une réduction de 40 % de la douleur nocturne et un sommeil récupérateur, sans altération diurne notable. Les marqueurs inflammatoires restaient stables, mais la réduction des symptômes perçus a suffi à améliorer sa fonction. Une autre patiente, jeune et anxieuse, a présenté une exacerbation anxieuse liée au THC en début de traitement, nécessitant l'arrêt de tout produit contenant THC et le maintien d'un régime uniquement CBD.

Ces exemples illustrent la nécessité d'une personnalisation fine et d'une communication claire sur les risques et bénéfices anticipés.

## Questions ouvertes et pistes de recherche

Plusieurs questions restent sans réponse définitive. Quel profil moléculaire et quel ratio THC/CBD sont optimaux pour chaque maladie inflammatoire ? Quel est le rôle des minoritaires cannabinoïdes et des terpènes présents dans les extraits complets ? Les inhibiteurs d'enzymes endocannabinoïdes peuvent-ils offrir une alternative plus ciblée et plus sûre à long terme ? Des essais longitudinaux bien contrôlés, avec standardisation des préparations et mesures d'issues biologiques, sont nécessaires. Du côté translationnel, mieux caractériser la signalisation intra-cellulaire après activation de CB2 dans les tissus humains permettra d'identifier des biomarqueurs de réponse.

## Pragmatisme clinicien : comment intégrer le cannabis médical sans tout chambouler

Le cannabis médical ne remplace pas les traitements de fond qui modifient le cours des maladies inflammatoires, comme les agents biologiques ou les immunomodulateurs classiques. Il peut servir comme traitement adjuvant pour contrôler la douleur, améliorer le sommeil et limiter certaines manifestations locales d'inflammation. Le choix du patient doit être partagé, documenté et réévalué régulièrement. Doser bas et titrer lentement limite les effets indésirables. Favoriser les formulations à profil CBD élevé chez les patients à risque psychiatrique réduit les complications.

Pour l'équipe soignante, l'éducation des patients sur la pharmacocinétique, sur la conduite sous influence et sur l'interaction médicamenteuse est essentielle. Un protocole local de suivi, avec outils d'évaluation standardisés, facilite la collecte de données utiles pour la prise de décision.

### Synthèse des mécanismes essentiels

Le cannabis médical agit par plusieurs voies complémentaires : modulation des récepteurs CB1 et CB2, régulation du profil cytokinique, influence sur la polarisation des macrophages et la prolifération des lymphocytes, activité sur récepteurs non cannabinoïdes comme TRPV1 et PPAR, réduction du stress oxydatif et effet analgésique via des mécanismes centraux et périphériques. Ces actions convergent pour diminuer l'inflammation, atténuer la douleur et améliorer certains aspects fonctionnels. L'efficacité clinique varie selon la maladie, la formulation et le patient, et la pratique nécessite une approche prudente et individualisée.

En fin de compte, le rôle du cannabis médical dans les maladies inflammatoires est prometteur mais nuancé. Il offre des mécanismes biologiques plausibles et des bénéfices cliniques observés dans certains contextes. La vigilance sur la sécurité, la qualité des préparations et la rigueur des suivis demeure indispensable pour transformer ces promesses en pratiques thérapeutiques fiables.