

# Cannabis et céphalées

## *Cannabis and headaches*

E. Leroux\*



Le cannabis est utilisé depuis des millénaires à des fins récréatives et thérapeutiques. Alors que des décisions politiques ont entraîné sa légalisation dans quelques pays, son utilisation devient de plus en plus répandue. Il n'est pas surprenant d'observer un intérêt grandissant de la population pour ce produit perçu comme un remède à plusieurs maux.

peut beaucoup varier chez un utilisateur de cannabis exogène. De plus, les récepteurs cannabinoïdes peuvent former des dimères avec d'autres récepteurs (cholinergiques, sérotoninergiques) et moduler ainsi l'activité synaptique.

## Système endocannabinoïde

Le système endocannabinoïde est présent chez la plupart des vertébrés. Il est ubiquitaire et joue un rôle important dans plusieurs aspects de l'homéostasie (*tableau 1*) [1, 2]. Dans le système nerveux central, il agit en tant que modulateur synaptique de nombreux autres systèmes de neurotransmetteurs. À l'inverse des principaux systèmes de neurotransmetteurs, les endocannabinoïdes sont synthétisés dans les neurones postsynaptiques et agissent en tant que régulateurs rétrogrades sur les neurones présynaptiques [3]. Ils ne sont pas stockés dans des vésicules et sont lipophiles. La synthèse des endocannabinoïdes est influencée par l'activité neuronale, ce qui donne à ce système une grande plasticité. Il est aussi influencé par le métabolisme énergétique, et sa physiologie

## Phytocannabinoïdes

La plante cannabis comporte 3 espèces (*sativa*, *indica* et *ruderalis*) et des centaines de souches dont la composition varie. Les 2 composantes les plus connues sont le CBD et le THC, mais plus de 90 autres phytocannabinoïdes sont connus. Le mot cannabis est donc chimiquement très hétérogène et comporte des dizaines de significations pharmacologiques, même en tenant compte des cultivars ou chemovars.

La pharmacologie du THC est assez simple, incluant des actions sur les récepteurs CB1, CB2 et opioïdes mu. Le THC est également un agoniste TRPA1, un récepteur sensible au stress métabolique et il est impliqué dans la libération de CGRP. Le CBD est un modulateur de plusieurs systèmes, menant aux théories sur le web qui en font le remède à tous les maux. En plus d'être un agoniste CB1 et CB2, il est, entre autres, un agoniste TRPV1, un agoniste 5HT1A,

**Tableau 1.** Physiologie du système endocannabinoïde.

<b>Agonistes principaux</b>	2-acyl-glycérol (2-AG) : agoniste CB1 et CB2, agoniste GABAA Anandamide (AEA) : agoniste partiel CB1 et CB2, inhibiteur 5HT3, agoniste 5HT1A, antagoniste 5HT2A, agoniste TRPV1
<b>Récepteurs</b>	CB1 : cerveau, poumons, tractus gastro-intestinal, système cardiovasculaire, organes reproducteurs, muscles CB2 : os, rate, peau CB1 + CB2 : système immunitaire, foie, pancréas, moelle osseuse
<b>Enzymes de dégradation</b>	FAAH MAGL
<b>Rôle régulateur</b>	Humeur, fonction motrice, vasorégulation, appétit, sommeil, mémoire, immunomodulation, neuroprotection
<b>Présence dans le système nerveux central</b>	Cortex, cervelet, noyaux gris centraux, centre du vomissement, voies descendantes de contrôle de la douleur, système limbique, amygdale, hypothalamus, noyau accumbens

FAAH : fatty acid amide hydrolase ; MAGL : monoacylglycérol lipase.

© La Lettre du Neurologue  
2020;XXIV(6):191-4.

\*Centre médical Brunswick, Montréal,  
Québec.

## Points forts<sup>+</sup>

- » Le système endocannabinoïde pourrait jouer un rôle dans la pathophysiologie migraineuse. Plusieurs particularités de ce système ont été observées dans des modèles animaux ou chez les patients migraineux.
- » La complexité de la pharmacologie des phytocannabinoïdes rend leur utilisation clinique difficile à systématiser.
- » Le cannabis ne devrait pas être recommandé pour le traitement de la migraine en l'absence de preuves scientifiques probantes.
- » Le cannabis est associé à des risques. Le syndrome de vomissements cycliques, le syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible et la céphalée médicamenteuse sont à considérer chez les migraineux.
- » Le cannabis ne devrait pas être recommandé pour le traitement de l'algie vasculaire de la face.

un inhibiteur de la FAAH, un antagoniste des canaux calciques, et un inhibiteur du TNF- $\alpha$ .

Le cannabis contient par ailleurs près de 500 produits bioactifs, incluant d'autres cannabinoïdes, à la pharmacocinétique complexe. Par exemple, les terpènes influencent les effets des cannabinoïdes, créant un effet dit d'entourage qui contribue à différencier les phytocannabinoïdes des agonistes synthétiques purs. Ajoutant un autre niveau de complexité, le ratio THC/CBD peut influencer le comportement pharmacologique des 2 substances, et même les faire passer d'agoniste à antagoniste pour certains récepteurs.

Les différentes formes de cannabis disponibles, récréatives ou médicales, incluent des préparations inhalées, vaporisées, comestibles (huiles, jujubes) et intrarectales. Des formes intraveineuses ont été utilisées en recherche, mais ne sont pas disponibles en pratique. Le contenu des produits vendus à des fins récréatives n'est pas souvent contrôlé et même des préparations médicales analysées en Italie ont montré un contenu significativement différent de ce qui était indiqué sur l'emballage [4].

La pharmacocinétique des produits du cannabis varie selon la forme. Les produits inhalés ont un pic d'action rapide et une demi-vie brève. Les produits comestibles ont une absorption lente, souvent imprévisible, et une demi-vie longue. L'absorption est influencée par le contenu en graisses des aliments consommés, ce qui n'est pas à négliger considérant la popularité de la diète cétogène chez les migraineux.

## Indications médicales des phytocannabinoïdes

Le cannabis médical a été étudié pour différentes pathologies neurologiques. Les indications reconnues incluent la spasticité associée à la SEP, les nausées causées par la chimiothérapie, la douleur chronique et les syndromes épileptiques de Dravet et de Lennox-Gastaut [5]. Cependant, en raison d'une abondance d'informations sur Internet, l'utilisation du cannabis pour le traitement des troubles neurologiques est considérée comme une option sûre et efficace, et ce, en dépit des preuves disponibles.

## Physiopathologie de la migraine

La migraine est une maladie neurologique déterminée en partie génétiquement. De nombreux polymorphismes génétiques lui sont associés, en plus des canalopathies monogéniques liées aux migraines hémiplegiques. Plusieurs mécanismes neurobiologiques ont été documentés chez les migraineux [6] :

- manque d'habituation aux stimuli sensoriels répétés ;
- niveau sérotoninergique basal diminué, avec une augmentation lors des crises ;
- libération de peptides inflammatoires durant la crise, particulièrement dans les terminaisons sensibles méningées ;
- phénomène de dépression corticale envahissante associé à l'aura ;
- activation de l'hypothalamus, du noyau trigéminal et de la protubérance dorsale durant la crise.

## Impact du système endocannabinoïde chez les migraineux

Différents biomarqueurs du système endocannabinoïde diffèrent entre les migraineux et les non-migraineux. Par exemple, l'anandamide est diminué dans le liquide céphalorachidien de patients souffrant de migraine chronique [7]. L'anandamide peut inhiber la vasodilatation durale et l'activité du noyau trigéminal, cependant, il stimule les récepteurs TRPV1 qui sont impliqués dans la douleur et la libération de CGRP [8, 9]. Le système endocannabinoïde module également la médulla ventrale et la substance grise périaqueducule, toutes 2 impliquées dans les voies de contrôle de la douleur.

Une théorie avancée par Russo suggère qu'une déficience du système endocannabinoïde pourrait jouer un rôle dans la pathophysiologie de la migraine, de la fibromyalgie, et du syndrome du côlon irritable, expliquant peut-être leur comorbidité [10]. Les preuves de cette théorie restent cependant limitées.

En résumé, le système endocannabinoïde interagit à plusieurs niveaux avec les systèmes impliqués dans la physiopathologie migraineuse, par conséquent

## Mots-clés

Cannabis  
Céphalée  
Migraine  
Endocannabinoïde  
Algie vasculaire de la face

## Highlights

- » *The endocannabinoid system probably plays a role in the pathophysiology of migraine. Studies in animal models and in patients living with migraine have shown differences in the endocannabinoid system compared to normal controls.*
- » *The complex pharmacology of phytocannabinoids makes them difficult to use clinically in a systematic fashion.*
- » *Cannabis should not be recommended for the treatment of migraine as the evidence supporting its use is insufficient.*
- » *The use of cannabis is associated with health risks. Cyclical vomiting syndrome, reversible cerebral vasoconstriction syndrome and medication overuse headache are related to migraine and should be taken into consideration.*
- » *Cannabis should not be recommended for the treatment of cluster headache.*

## Keywords

Cannabis  
Headache  
Migraine  
Endocannabinoid  
Cluster headache

L'utilisation du cannabis pour les migraines pourrait être soutenue par divers arguments théoriques. Cependant, la complexité neurochimique du cannabis empêche toute conclusion hâtive. Son action sur les récepteurs TRPV1 et TRPA1 pourrait en faire un déclencheur de crise, et la liaison aux récepteurs opioïdes pourrait suggérer une capacité à jouer un rôle dans la chronicisation, à l'instar de ce qui est observé dans la céphalée médicamenteuse.

## Effet thérapeutique du cannabis sur la migraine

Historiquement, quelques articles de la fin du XIX<sup>e</sup> siècle recommandent le cannabis pour le traitement des migraines. Osler, un médecin canadien célèbre, recommande dans ses écrits le *Cannabis indica*. La recherche a été stoppée par le statut illégal de la substance.

De nos jours, la céphalée est la raison de prescription principale du cannabis pour seulement 5 % des patients se présentant dans des cliniques spécialisées. Cela s'explique sans doute par l'absence d'indication reconnue. Cependant, les patients peuvent présenter des céphalées comorbides à leur problème principal (insomnie, douleur chronique, anxiété, SEP). Une seule étude rétrospective a analysé l'effet du cannabis sur les migraines [11]. Une cohorte de 121 patients a évalué subjectivement l'impact de différentes préparations de cannabis (sans détail sur leur contenu) sur les crises et leur fréquence après un délai de 12 à 37 mois. Bien que 85 % des patients aient décrit une diminution de la fréquence des crises, seuls 20 % attribuaient cette amélioration au cannabis, et les autres traitements utilisés durant la période d'observation n'étaient pas détaillés.

Pour le traitement de la crise, seuls 11 % des patients décrivaient un bénéfice du cannabis. Des effets indésirables étaient rapportés par 11,6 % des patients, incluant la somnolence, l'insomnie, les cauchemars et la détérioration de la céphalée. Cette étude comporte de nombreuses faiblesses méthodologiques et n'est pas suffisante pour recommander l'utilisation du cannabis pour les migraines. Néanmoins, le cannabis médical peut permettre à certains patients de réduire leur utilisation d'opiacés, ce qui est un gain thérapeutique surtout aux États-Unis où la crise des opiacés provoque de nombreux décès [12]. L'utilisation du cannabis n'est pas associée à la dépression respiratoire. Dans ce contexte, on peut se demander si le cannabis pourrait être utile pour effectuer des sevrages médicamenteux. Une étude suggère que le nabilone, un cannabinoïde synthétique, pourrait diminuer la prise d'analgésiques chez des patients atteints de céphalée médicamenteuse [13]. À l'inverse, une étude sur des rats démontre une augmentation de l'allodynie après exposition au 9-THC, ce qui laisse suggérer un potentiel chronicisateur [14].

## Risques et complications de la consommation de cannabis

La perception du grand public est que le cannabis est une plante sans danger. Il est essentiel d'informer les patients des risques associés à son usage. Le **tableau II** présente les risques à considérer ainsi que les interactions médicamenteuses. Certaines pathologies (syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible, syndrome de vomissements cycliques, céphalée médicamenteuse) sont liées à la migraine et sont donc à évaluer sérieusement [15, 16].

Tableau II. Risques associés à la consommation de cannabis.

Risques	Commentaire
Addiction/dépendance	Près de 10 % des utilisateurs de cannabis remplissent les critères de dépendance
Syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (SVCR)	Dans une série française, 30 % des cas de SVCR étaient associés à une prise de cannabis
Syndrome de vomissements cycliques	La stimulation CB1 est antiémétique dans le système nerveux central mais proémétique dans le tube digestif
Interactions médicamenteuses	Inhibition des enzymes du cytochrome P450
Élévation des enzymes hépatiques	Observée dans les études sur l'épilepsie
Risques psychiatriques	Association possible avec la schizophrénie et les troubles de l'humeur
Risque de céphalée médicamenteuse	Possible, en investigation Interaction avec le système opioïdérique
Conduite automobile dangereuse	Impact documenté dans plusieurs études Interaction avec l'alcool

## Cannabis et algie vasculaire de la face

Les patients souffrant d'algie vasculaire de la face (AVF) ont un risque de consommation de substances illicites plus élevé que la population générale. Le cas de l'AVF est intéressant puisqu'une étude française a démontré une grande variabilité de l'effet du cannabis sur cette pathologie. Dans cette étude rétrospective, certains patients rapportaient une détérioration, d'autres un effet positif et d'autres une absence d'effet significatif [17]. Cette variabilité de l'effet pourrait être liée soit au contenu des souches utilisées, soit aux différences entre les utilisateurs occasionnels ou réguliers.

Le cannabis ne devrait pas être recommandé dans le traitement de l'AVF.

## Conclusion

Notre compréhension du système endocannabinoïde et de la pharmacologie des phytocannabinoïdes est en constante évolution. Selon la littérature disponible, le cannabis ne devrait être utilisé ni pour le traitement des migraines ni pour celui de l'AVF. Au-delà de l'insuffisance des preuves scientifiques, les risques associés à l'utilisation du cannabis ne doivent pas être sous-estimés, et ce, particulièrement chez les migraineux. ■

*E. Leroux déclare avoir des liens d'intérêts avec Novartis, Teva Canada Innovation, Eli Lilly, Allergan, Aralez, Medscape et McKesson Canada.*

## Références bibliographiques

1. Aizpurua-Olaizola O et al. Targeting the endocannabinoid system: future therapeutic strategies. *Drug Discov Today* 2017;22(1):105-10.
2. Izzo AA, Camilleri M. Cannabinoids in intestinal inflammation and cancer. *Pharmacol Res* 2009;60(2):117-25.
3. Benarroch EE. Synaptic effects of cannabinoids: complexity, behavioral effects, and potential clinical implications. *Neurology* 2014;83(21):1958-67.
4. Pellesi L et al. Pharmacokinetics and tolerability of oral cannabis preparations in patients with medication overuse headache (MOH)-a pilot study. *Eur J Clin Pharmacol* 2018;74(11):1427-36.
5. Koppel BS et al. Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2014;82(17):1556-63.
6. Goadsby PJ et al. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiol Rev* 2017;97(2):553-622.
7. Sarchielli P et al. Endocannabinoids in chronic migraine: CSF findings suggest a system failure. *Neuropsychopharmacology* 2007;32(6):1384-90.
8. Akerman S et al. Endocannabinoids in the brainstem modulate dural trigeminovascular nociceptive traffic via CB1 and "triptan" receptors: implications in migraine. *J Neurosci* 2013;33(37):14869-77.
9. Akerman S et al. Anandamide acts as a vasodilator of dural blood vessels in vivo by activating TRPV1 receptors. *Br J Pharmacol* 2004;142(8):1354-60.
10. Russo EB. Clinical endocannabinoid deficiency reconsidered: current research supports the theory in migraine, fibromyalgia, irritable bowel, and other treatment-resistant syndromes. *Cannabis Cannabinoid Res* 2016;1(1):154-65.
11. Rhyne DN et al. Effects of medical marijuana on migraine headache frequency in an adult population. *Pharmacotherapy* 2016;36(5):505-10.
12. Khan SP et al. Perspectives on cannabis as a substitute for opioid analgesics. *Pain Manag* 2019;9(2):191-203.
13. Pini LA et al. Nabilone for the treatment of medication overuse headache: results of a preliminary double-blind, active-controlled, randomized trial. *J Headache Pain* 2012;13(8):677-84.
14. Kopruszinski CM et al. Cannabinoids induce latent sensitization in a preclinical model of medication overuse headache. *Cephalalgia* 2020;40(1):68-78.
15. Richards JR. Cannabinoid hyperemesis syndrome: a disorder of the HPA axis and sympathetic nervous system? *Med Hypotheses* 2017;103:90-5.
16. Ducros A et al. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. *Brain* 2007;130(Pt 12):3091-101.
17. Leroux E et al. Use of cannabis among 139 cluster headache sufferers. *Cephalalgia* 2013;33(3):208-13.

## L'équipe EDIMARK

vous souhaite un bon été, apaisé,  
plein de convivialité, de découvertes  
et de sérénité...

*Claudie Damour-Terrasson,  
directrice des publications*