

Le Marinol[®], utilisation thérapeutique du 9 THC
VELEA DAN
Interventions, 1998, 66:30-34

Résumé

On voit depuis plusieurs années des nombreuses études concernant les effets thérapeutiques de la marijuana et des dérivés cannabiques. Le delta 9 -THC, (Dronabinol) a déjà été approuvé par le FDA (1985) dans le traitement des nausées induites par la chimiothérapie des cancéreux. Récemment, la Food and Drug Administration a approuvé la mise sous le marché américain du Marinol[®], ayant comme indication principale la stimulation de l'appétit chez les sidéens. Les études scientifiques soulignent la pertinence de cette indication. La comparaison entre les effets du cannabis pur et du dronabinol, met en évidence l'avantage de ce dernier. Pourtant, les effets toxiques du THC, nécessitent une évaluation attentive de bonne qualité entre le rapport bénéfice/risque.

Mots clés

Marinol - Dronabinol - Delta 9 -THC - antiémétique - stimulation de l'appétit

Summary

Since many years we see the increasing number of studies concerning therapeutical use of marijuana and it's compounds. The Delta 9-THC (Droanbinol) was approved by the FDA (1985) as a treatment for emesis in cancer chemotherapies. Recently, the FDA approved the use of the Marinol[®], as a treatment for appetite loss in AIDS positive personnes. Scientifical datas underline the importance of this indication. Comparison between pure marijuana and dronabinol underline the advantage of the dronabinol. Nevertheless, side toxical effects of the THC needs a pertinente evaluation of the benefit/risk repport.

Key words

Marinol - Dronabinol - Delta 9-THC - antinausea - appetite stimulation

Le débat animé autour de la marijuana – la mise en cause de la législation antidrogue, doit tenir compte des derniers travaux qui essaient d'analyser l'utilisation thérapeutique du cannabis et des produits dérivés.

Cet article se propose de faire le point sur le 9-THC, et l'utilisation de celui-ci dans le traitement des différentes pathologies. La revue de la presse internationale a permis de déceler des articles synthétiques, qui font analyse des données scientifiques. A l'heure actuelle, les laboratoires Roxane – USA <http://www.roxane.com/Roxane/>, ont mis sur

le marché le Marinol®. Celui-ci possède comme principe actif le Dronabinol ou le delta 9 –THC.

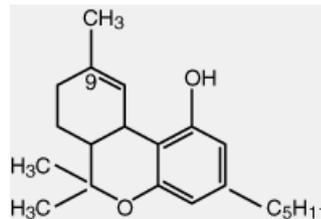
L'usage thérapeutique du 9 - THC, a fait l'objet des études récentes, recensées dans l'article de Voth et Schwartz [39]. Les deux chercheurs analysent les études réalisées entre 1975 et 1996 - les indications portant sur les nausées associées à la chimiothérapie des cancers, le glaucome, la stimulation de l'appétit. La conclusion de cette étude est la nécessité d'approfondir les recherches sur la pertinence de l'utilisation de la marijuana à l'état pur - surtout sous forme de joint – dans le traitement de ces pathologies.

La marijuana, contenant approximativement 480 substances [30], n'a pas reçu jusqu'à présent l'aval de la Food and Drug Administration en tant que médicament. Simplement le 9 - THC, un des 66 canabinoïds constituants de la marijuana - contenu dans le dronabinol a reçu l'autorisation de la FDA.

Le Dronabinol a déjà été approuvé par le FDA (1985) dans le traitement des nausées induites par la chimiothérapie des cancéreux. Depuis 1992, le Dronabinol a été accepté - sous forme de Marinol® - dans le traitement des nausées, de stimulation de l'appétit des sidéens.

Description

Le Dronabinol est un cannabinoïd de formule $C_{21}H_{30}O_2$:



(6aR-trans)-6a,7,8,10a-tetrahydro-6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6Hdibenzo[b,d]pyran-1-ol.

Le Dronabinol, delta-9-tetrahydrocannabinol (delta-9-THC), est extrait du *Cannabis Sativa* (marijuana).



Pharmacologie clinique

Comme les autres cannabinoïdes, le Dronabinol possède des effets complexe au niveau du Système Nerveux Central. Parmi ces effets, on note une activité sympathomimétique centrale. La découverte des récepteurs cannabinoïdes au niveau des tissus nerveux, met en évidence la possibilité du rôle médiateur du dronabinol et des autres cannabinoïdes.

Pharmacodynamique

Le Dronabinol induit des effets sympathomimétiques - tachycardie et/ou irritation conjonctivale. Chez certains sujets on a pu observer une hypotension orthostatique.

Le Dronabinol génère des effets réversibles sur l'appétit, l'humeur, la mémoire et la perception.

Le délai d'action après une prise orale est de 1/2 - 1 heure, avec un pic d'action à 2-3 heures. La durée des effets psychoactifs est de 4 à 6 heures, mais son effet stimulant sur l'appétit peut se manifester après 24 heures.

Indications

- **Nausée associé à la chimiothérapie des cancers**

Dans une étude randomisée en double-aveugle, la comparaison entre les effets antiémétique du Dronabinol et de la marijuana fumée, démontre une efficacité supérieure du Dronabinol en 35% [34].

Selon Ekert [6], le vertige est plus fréquent dans les prescriptions de 9-THC que dans la prescription de métopropramide [11].

Sur une étude portant sur 20 personnes [28], 9 n'expriment aucune préférence, 7 préfèrent le dronabinol et seulement 4 préfèrent la

marijuana. Cette étude est mentionnée par le National Institute of Health – NIH. A l'heure actuelle, le NIH analyse les résultats de la Conférence de Consensus du 19-20.02.1997, portant sur l'utilisation des canabinoïdes chez les sidéens et les cancéreux sous chimiothérapies [4,6,10,15,16].

- **Stimulation de l'appétit**

Il existe très peu d'étude sur le sujet. Les rares études, démontrent néanmoins une efficacité évidente du dronabinol, 2,5 mg/jour dans la stimulation de l'appétit chez les sidéens. Cette preuve d'efficacité est renforcée par les données existantes sur la prise de poids, sur les données concernant l'augmentation de la masse musculaire et du tissu adipeux [2,3,28].

Chez les patients ayant reçu du Dronabinol, on a pu observer une augmentation du nombre des repas journaliers et du temps moyen passé autour de la table [19].

- **Glaucome**

Le potentiel thérapeutique du THC dans le glaucome semble limité. Le THC, le nabilone, et le delta-8-tetrahydrocannabinol réalisent une baisse de la tension intraoculaire. La marijuana inhalée baisse - pour une durée moyenne de 3-4 heures - la pression intraoculaire chez les patients porteur d'un glaucome. Le mécanisme n'est toujours pas connu, mais on soupçonne une interaction avec des mécanismes intrinsèques. Les effets adverses qui accompagnent la prise des canabinoïdes - hypotension artérielle, tachycardie, palpitations et des effets psychiques réduisent leur intérêt [7,8,21,24].

L'étude d'une forme d'application topique de THC met en évidence l'absence d'effet.

- **Maladie d'ALZHEIMER**

La FDA annonce une nouvelle indication probable pour le Marinol[®], dans les troubles du comportement, de l'humeur et de l'anorexie chez les malades atteints de Alzheimer.

Ainsi E.N Rogers, du Veteran Memorial Hospital à New-York, a étudié les effets de la prescription du Marinol[®] sur un lot de 12 personnes âgées de plus de 65 ans, hospitalisés avec une suspicion d'Alzheimer et refusant de s'alimenter. L'étude, d'une durée totale de 12 semaines, s'est déroulé avec une prescription de Marinol[®] pendant six semaines, suivi d'une prescription placebo pendant les six semaines suivantes. L'étude a mis en évidence une augmentation de la prise de poids pendant les six

semaines de prescription de Marinol®. Des résultats prometteurs ont été enregistrés sur l'amélioration du comportement et de l'humeur.

Effets indésirables

Les études réalisées jusqu'à présent ont montré des effets indésirables de type euphorie 13%, par vertiges 7%, somnolence 6%. Les pourcentages varient en moyenne de $\pm 2\%$.

Les effets sur les système nerveux central sont les plus marqués - distorsion de la réalité, euphorie, baisse de la concentration [7,10,]. Certains études mettent en évidence des effets plus graves comme hallucinations [10,20], dépersonnalisation [10,22,27], et paranoïa [20,22,30,38].

Les effets sur l'appareil cardio-vasculaire - tachycardie et hypotension - [4, 10, 16, 24] vont dans le sens d'une toxicité réelle.

Dans l'étude de Sallan *et al.* [31,32], les effets négatifs du THC apparaissent chez 81% des patients. Chez 9% de ces patients on observe des hallucinations, des distorsions de la réalité voire même des signes dépressifs.

Frytak *et al.* [10] observe une toxicité du 9 -THC chez 32% des patients. La remarque intéressante par rapport à ces études concerne l'âge moyen des patients suivis - 61 ans - âge qui pourrait expliquer la fréquence élevée des effets négatifs.

Présentation – posologie quotidienne



- capsules de 2.5 mg, 5mg, 10mg, contenant du delta 9 -THC.
- la dose quotidienne varie de 2.5 à 20 mg/jour.

Chang *et al.* [4], estiment que la concentration plasmatique effective se situe autour de 10 ng/ml.

Lucas et Laszlo [17], apprécient qu'une dose initiale de 15 mg/m² de surface corporelle se révèle trop toxique, et qu'une dose réduite à 5 mg/m² donne des résultats meilleurs.

Délai d'action

Une augmentation de l'appétit dans les deux - trois heures qui suivent la prise du médicament, prouvent l'efficacité de la posologie.

L'effet stimulant sur l'appétit a été démontré dans une étude en double-aveugle avec placebo. L'essai clinique a duré six semaines, sur un lot comprenant 139 personnes VIH - positifs, qui présentaient une perte de poids de 3 kilo en moyenne.

La dose de début a été de 5 mg/jour, en deux prises. Dans certains cas l'apparition des effets secondaires - nausées, vertiges – a déterminée une réduction de la dose à 2,5 mg/jour.

L'amélioration de l'appétit a été significative - mesurée sur une EVA (*Echelle Visuelle Analogique*) - en comparaison avec le groupe placebo. Ont été observés des effets positifs sur l'humeur et une réelle prise de poids.

Les résultats encourageants ont permis de prolonger à un an cette étude, sur un lot de 94 personnes. Les résultats positifs sur l'augmentation de l'appétit ont permis la mise en évidence d'une prise de poids significatives.

L'étude a permis de mettre en évidence l'absence des signes cliniques de tolérance au Dronabinol, le même dosage du produit étant utilisé pendant toute la durée de l'étude.

Les résultats d'une étude portant sur 454 personnes traités par chimiothérapies pour un cancer, ont permis de constater que 36% avaient une réponse positive et complète, 32% avaient une réponse partielle et 32% une réponse faible [28,34].

Abus ou Addiction

Les personnes ayant reçu le dronabinol, présentaient une dépendance psychique et physiologique au produit [25]. Pourtant, il n'y a pas eu de cas concret d'addiction au dronabinol sauf pour les personnes l'ayant reçu à des fortes doses - avoisinant les 20mg/jour pour une durée supérieure à six mois [14,25]. Il n'y pas eu non plus des troubles de la personnalité ou des changements socio-familiaux, et cela malgré le fait que la plupart des personnes concernés avait déjà présenté une pharmacodépendance dans le sens des critères DSM – IV de l'addiction. Le problème de l'addiction est quand même de minime importance dans le cas des patients sidéens ou cancéreux en phase terminale [38].

Interactions médicamenteuses

L'interaction entre dronabinol et amphétamines ou cocaïne cause une élévation de la pression artérielle et du rythme cardiaque.

L'association dronabinol barbituriques, benzodiazépines, alcool ou opiacés peut accentuer le vertige et l'état de somnolence.

Dronabinol Versus Marijuana

Parmi la population VIH+, les opinions sur le dronabinol et la marijuana diffèrent. La force des habitudes et la dimension du plaisir rencontré avec la marijuana jouent un rôle important dans ces divergences [16,34].

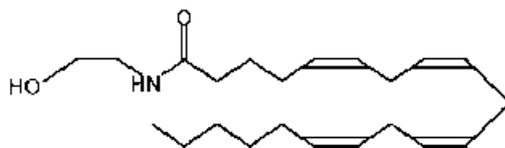
Les consommateurs de marijuana VIH+ ont présenté des cas d'infection par la Salmonelle et Aspergillus. La marijuana contient des impuretés chimiques et toxiques, tandis que le dronabinol est purifié [9,36,37]].

Dans la comparaison - dronabinol versus marijuana, il faut tenir compte des différences physico-chimiques des deux produits - le dronabinol, produit de synthèse, conditionné sous forme de capsules étant un produit pur, le cannabinoïde, produit naturel fumé, contenant des impuretés. Dans le même débat il ne faut pas oublier le possible rôle thérapeutique des autres composants de la feuille de *Cannabis Sativa* [30].

Conclusions

Les données scientifiques actuelles mettent en évidence l'étendue du débat concernant l'usage de marijuana et THC. Les données existantes vont dans le sens d'une réelle utilité de ce dernier, les indications principales étant la stimulation de l'appétit chez les sidéens et comme antiémétique chez les malades atteints de cancer sous chimiothérapie. Les effets toxiques du THC, nécessitent une évaluation attentive de bonne qualité entre le rapport bénéfice/risque.

Les études récentes ont mis en évidence la présence d'un produit cannabinoïde endogène - l'anandamide [1] mais aussi le fait que les cannabinoïdes ont différentes affinités au niveau du cerveau.



Les recherches scientifiques récentes ont permis la découverte des récepteurs cannabinoïds au niveau du cerveau, récepteurs qui sont activés par le 9 - THC [12,13]. Allyn Howlett en 1988, découvre un récepteur spécifique pour le THC dans les neurones de la souris. Deux années plus tard l'équipe de Tom Bonner de National Institute of Mental Health découvre l'ADN qui encode les protéines de ces récepteurs chez le rat.

L'hypothèse scientifique concernant cette classe de récepteurs, avance l'idée d'un rôle communicationnel dans le fonctionnement normal du cerveau. Si cette hypothèse est valable, il est normal donc de penser que le cerveau lui-même produit le neuromédiateur capable d'activer ces récepteurs [33].

La découverte d'un récepteur cannabinoïd pour le THC implique - comme pour l'alcool - un mode de fonctionnement spécifique au niveau du cerveau [22]. La liaison entre les effets de la marijuana - changement d'humeur, mémoire, appétit, distorsions de la perception - et l'existence de ces récepteurs semble évidente.

Le cannabinoïd endogène N-arachidonyléthanolamine ou l'anandamide - du sanskrit "ananda" qui veut dire béatitude - a été retrouvée dans le cerveau et on a démontré ses capacités d'activation des récepteurs cannabinoïds. Anandamide a des propriétés pharmacologiques qui sont similaires au cannabis ou cannabinoïds - Fride et Mechoulam, 1993 - [23].

Des études récentes [12,13] avance l'hypothèse d'un mécanisme d'activation des canaux calciques et d'une libération du glutamate au niveau neuronal.

L'anandamide est assez différente des autres neurotransmetteurs connus. La fixation spécifique sur les récepteurs cannabinoïds a été démontrée par la capacité de l'anandamide à déplacer les cannabinoïds marqués radioactifs, fixés auparavant au niveau de la membrane synaptique (DeVane *et al*, 1992).

*

Les progrès des recherches en cours laissent entrevoir la possibilité de voir naître des produits dérivés du cannabis, ayant une toxicité réduite et des effets thérapeutiques maximisés.

*

LISTE BIBLIOGRAPHIQUE:

1. **Adams, I.B., Ryan, W., Singer, M., Thomas, B.F., Compton, D.R., Razdan, R.K. and Martin, B.R.:** Evaluation of cannabinoid receptor binding and in vivo activities for anandamide analogs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 273: 1172-1181, 1995
2. **Beal J, Olson R, Shepard KV, et al:** Multicenter open-label study of the effect of dronabinol (Marinol) on appetite and weight in patients with AIDS: Long-term follow-up (Study 0291). *Presented at 9th International Conference on AIDS, Berlin, Germany, June 6-11, 1993.*
3. **Beal JE, Olson R, Laubenstein L, Morales JO, Bellman P, Yangco B, et al.** Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage.*;10:89-97,1995.
4. **Chang AE, Shiling 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.* 91; 819-24, 1979.
5. **Compton, D.R., Aceto, M.D., Lowe, J. and Martin, B.R.:** In vivo characterization of a specific cannabinoid receptor antagonist (SR 141716A): inhibition of 9-tetrahydrocannabinol-induced responses and apparent agonist activity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 277: 586-594, 1996
6. **Ekert H, Waters KD, Jurk IH, Mobilia J, Loughnan P.** Amelioration of cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting by delta-9-tetrahydrocannabinol. *Med J Aust.* 2; 657-9, 1979.
7. **Elsohly MA, Harland E, Murphy JC, Wirth P, Waller CW.** Cannabinoids in glaucoma: a primary screening procedure. *J Clin Pharmacol.*21:472S-8S,1981.
8. **Elsohly MA, Harland EC, Benigni DA, Waller CW.** Cannabinoids in glaucoma II: the effect of different cannabinoids on intraocular pressure of the rabbit. *Curr Eye Res.*3:841-50, 1984.
9. **Fleisher M, Winawer SJ, Zauber AG.** Aspergillosis and marijuana [Letter]. *Ann Intern Med.* 115; 578-91, 991.
10. **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.* 91; 825-30,1979.
11. **Gralla RJ, Tyson LB, Clark RA, Bordin LA, Kelsen DP, Kalman LB.** Antiemetic trials with high dose metoclopramide: superiority over THC, and preservation of efficacy in subsequent chemotherapy courses [Abstract]. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology.*1:58,1982.
12. **Hillard, C.J., Edgemond, W.S. and Campbell, W.B.:** Characterization of ligand binding to the cannabinoid receptor of rat brain membranes using a novel method: application to anandamide *Journal of Neurochemistry* 64: 677-683, 1995.
13. **Hillard, C.J., Wilkison, D.M., Edgemond, W.S. and Campbell, W.B.:** Characterization of the kinetics and subcellular distribution of arachidonylethanolamide (anandamide) hydrolase of rat brain. *Biochimica Biophysica Acta* 1257: 249-256, 1995.
14. **Kaplan HB, Martin SS, Johnson RJ, Robbins CA.** Escalation of marijuana use: application of a general theory of deviant behavior. *J Health Soc Behav.* 27; 44-61, 1986.

15. **Kluin-Neleman JC, Neleman FA, Meuwissen OJ, Maes RA.** Delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) as an antiemetic in patients treated with cancer chemotherapy: a double-blind cross-over trial against placebo. *Vet Hum Toxicol.*21; 338-40, 1979.
16. **Levitt M, Faiman C, Hawks R, Wilson A.** Randomized double blind comparison of delta-9-tetrahydrocannabinol and marijuana as chemotherapy antiemetics [Abstract]. *Proceedings of the Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology*, Toronto, 6-8 May 1984.;3:91, 1984.
17. **Lucas VS Jr, Laszlo J.** delta-9-Tetrahydrocannabinol for refractory vomiting induced by cancer chemotherapy. *JAMA.* 243; 1241-3, 1980.
18. **Martin BR.** The THC receptor and its antagonists. In: Nahas GG, Burks TF, eds. *Drug Abuse in the Decade of the Brain*. Amsterdam: IOS Pr :139-44, 1997.
19. **Mattes RD, Engelman K, Shaw LM, Elsohly MA.** Cannabinoids and appetite stimulation. *Pharmacol Biochem Behav.* 49; 187-95,1994.
20. **Mathers DC, Ghodse AH.** Cannabis and psychotic illness. *Br J Psychiatry.* 161; 648-53, 1992.
21. **McLaughlin MA, Chiou GC.** A synopsis of recent developments in antiglaucoma drugs. *J Ocul Pharmacol.* 1985;1:101-21.
22. **Mechoulam R, Feigenbaum JJ.** Towards cannabinoid drugs. In: Ellis GP, West GB, eds. *Progress in Medicinal Chemistry.* v 24. Oxford, UK: Elsevier; 1987. 21; 147-52, 1988.
23. **Mechoulam, R., Hanus, L. and Martin, B.R.:** Search for endogenous ligands of the cannabinoid receptor. *Biochem. Pharmacol.* 48: 1537-1544, 1994.
24. **Merritt JC, Crawford WJ, Alexander PC, Anduze AL, Gelbart SS.** Effect of marijuana on intraocular and blood pressure in glaucoma. *Ophthalmology.* 87; 222-8, 1980.
25. **Miller NS, Gold MS.** The diagnosis of marijuana (cannabis) dependence. *J Subst Abuse Treat.* 6, 183-92, 1989.
26. **Miller NS, Gold MS, Pottash AC.** A 12-step treatment approach for marijuana (cannabis) dependence. *J Subst Abuse Treat.* 6; 241-50,1989.
27. **Nahas CG.** Historical outlook of the psychopathology of cannabis. In: Nahas GG, Latour C, eds. *Cannabis: Physiopathology, Epidemiology, Detection.* Boca Raton, FL: CRC Pr 95-9, 1993:.
28. **Nelson K, Walsh D, Deeter P, Sheehan F.** A phase II study of delta-9-tetrahydrocannabinol for appetite stimulation in cancer-associated anorexia. *J Palliat Care.* 10; 14-8, 1994.
29. **Orr LE, McKernan JF, Bloome B.** Antiemetic effect of tetrahydrocannabinol. Compared with placebo and prochlorperazine in chemotherapy-associated nausea and emesis. *Arch Intern Med.* 140; 1431-3, 1980
30. **Ross SA, Elsohly MA.** Constituents of Cannabis Sativa L. XXVIII. A review of the natural constituents: 1980-1994. *J Pharm Sci.*;4:1-10, 1995.
31. **Sallan SE, Zinberg NE, Frei E 3d.** Antiemetic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol in patients receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med.* 293; 795-7, 1975.
32. **Sallan SE, Cronin C, Zelen M, Zinberg NE.** Antiemetics in patients receiving chemotherapy for cancer: a randomized comparison of delta-9-tetrahydrocannabinol and prochlorperazine. *N Engl J Med.* 302; 135-8,1979.
33. **Shivachar, A.C., Martin, B.R. and Ellis, E.F.:** Anandamide- and 9-tetrahydrocannabinol-evoked arachidonic acid mobilization and blockade by SR 141716A [N-(piperidin-1-yl)-5-(4-chlorophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-

- 1H-pyrazole-3-carboximide hydrochloride]. *Biochem. Pharmacol.* 51: 669-676, 1996.
34. **Schwartz RH, Voth EA.** Marijuana to prevent nausea and vomiting in cancer patients during the 90's: a survey of clinical oncologists. *South Med J.* 90; 167-72,1997.
 35. **Solomons K, Neppe VM, Kuyl JM.** Toxic cannabis psychosis is a valid entity. *S Afr Med J.* 78; 476-81,1990.
 36. **Taylor DN, Wachsmuth IK, Shangkuan YH, Schmidt EV, Barrett TJ, Schrader JS, et al.** Salmonellosis associated with marijuana: a multistate outbreak traced by plasmid fingerprinting. *N Engl J Med.* 306,1249-54,1982.
 37. **Ungerleider JT, Andrysiak T, Tashkin DP, Gale RP.** Contamination of marijuana cigarettes with pathogenic bacteria-possible source of infection in cancer patients. *Cancer Treat Rep.* 66 ;589-90,1982.
 38. **Voth EA, Brookoff D.** Book review of Marijuana:The Forbidden Medicine. *Ann Intern Med.* 120; 348, 1994
 39. **Voth, EA, Schwartz RH,** Medicinal Applications of Delta-9-Tetrahydrocannabinol and Marijuana. *Annals of Internal Medicine.* 126; 791-798, 15 May 1997.