

Formes synthétiques de THC utilisées à des fins thérapeutiques en milieu clinique

Patricia MacPherson¹

Centre de recherche en toxicomanie, Service correctionnel du Canada

Depuis des siècles, la plante de la marijuana est employée à la fois comme herbe médicinale et comme drogue douce. Selon des renseignements non scientifiques, elle s'avérerait efficace pour traiter les symptômes de diverses maladies. On tente actuellement d'obtenir des données scientifiques précises à ce sujet dans le cadre de recherches en laboratoire et d'études cliniques. L'usage de la marijuana à des fins médicales soulève différentes questions. Le débat en cours porte sur la valeur thérapeutique de cette drogue par rapport au danger potentiel qu'elle présente. Afin de ne pas encourager l'usage des cigarettes de marijuana tout en tirant profit de sa valeur thérapeutique, on a élaboré deux formes synthétiques de cette substance. Cet article vise à fournir une vue d'ensemble des raisons qui ont justifié cette élaboration ainsi qu'à examiner leur utilité en milieu clinique.

Historique et pharmacologie

Le cannabis *sativa*, plus communément appelé «marijuana», contient littéralement des centaines de substances chimiques connues parmi lesquelles les cannabinoïdes, responsables de tous les effets psychoactifs de cette drogue. Le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) constitue le principal ingrédient psychoactif du cannabis. Ce composé a été isolé en 1964, et les scientifiques sont parvenus à le synthétiser et à en étudier la structure, la pharmacologie et l'action sur le cerveau². Cependant, le mécanisme d'action précis du THC a échappé à notre compréhension pendant plusieurs années encore. Il a fallu attendre jusqu'en 1988 pour que, grâce aux nouvelles technologies, on se rende compte que le THC s'attachait aux membranes cellulaires. Cette découverte laissait croire qu'il existait des récepteurs spécifiques auxquels le composé se liait³. Peu de temps après, l'existence du premier récepteur des cannabinoïdes (le récepteur CB1) était révélée, et ce dernier était cloné dans le système nerveux central⁴. Quelques années s'écoulèrent ensuite avant qu'on ne découvre le deuxième récepteur des cannabinoïdes (le récepteur CB2) dans les tissus périphériques⁵. On a démontré que le THC se liait à ces récepteurs à des degrés divers, entraînant différents effets sur l'organisme.

La découverte des récepteurs des cannabinoïdes a poussé les scientifiques à chercher la substance chimique produite par le cerveau (substance endogène) et donnant lieu à la liaison avec ces récepteurs. Deux cannabinoïdes endogènes ont alors été identi-

fiés, soit le N-arachidonyléthanolamine (anandamide) et le N-arachidonylglycérol⁶. Depuis, on a synthétisé les deux et étudié leurs effets sur le cerveau et sur d'autres parties du corps. On a compris beaucoup de choses au sujet du mode d'action des cannabinoïdes, de leurs effets et de l'endroit où les récepteurs sont situés dans le cerveau et les tissus périphériques.

THC sur ordonnance

Depuis des siècles, des anecdotes viennent témoigner des bienfaits thérapeutiques liés à la marijuana fumée. Grâce à la découverte du système cannabinoïde endogène, on a pu élaborer des médicaments qui ciblaient directement ce système et visaient à induire les mêmes effets que les cigarettes de marijuana. En fumant cette dernière, on absorbe une drogue brute dont la teneur en THC varie, mais également des substances nocives pour l'organisme. La fumée de marijuana renferme des goudrons ainsi que d'autres substances chimiques présentes dans la fumée du tabac et associées à un risque accru de maladies pulmonaires ainsi qu'à une augmentation des mutations cellulaires des tissus pulmonaires⁷. Pour ces raisons, la mise au point de solutions de rechange à l'utilisation de cette drogue suscitait un vif intérêt.

À l'heure actuelle, deux composés dérivés du THC se vendent sur ordonnance. Il s'agit d'abord du dronabinol (Marinol), un THC de synthèse dont la structure s'avère identique à celle de la substance psychotrope qu'on trouve dans la marijuana. Approuvé aux États-Unis depuis 1986, ce produit est aussi offert sur le marché au Canada. Puis, il y a le nabilone (Cesamet), un analogue du THC, qu'on peut obtenir sur ordonnance au Canada et au Royaume-Uni. Cependant, sa vente sur ordonnance n'a pas encore été autorisée aux États-Unis. Ces deux médicaments se présentent sous forme de comprimés.

Il existe d'autres formes synthétiques de THC, notamment le levonantrodol, également un analogue du THC, de même que le HU-210, autre analogue, mais beaucoup plus puissant, celui-là, que le THC présent dans la marijuana⁸. Ces drogues ne sont pas disponibles dans le commerce, et leur utilisation sur ordonnance n'a pas été autorisée.

Efficacité thérapeutique

C'est habituellement par des expériences sur des animaux de laboratoire qu'on évalue d'abord l'efficacité d'une nouvelle drogue. De telles études ont montré que le THC synthétique était efficace pour stimuler l'appétit, prévenir les nausées et les vomissements, atténuer la douleur et réduire les spasmes musculaires associés à plusieurs maladies (sclérose en plaques, épilepsie, etc.)⁹. Les résultats de ces recherches ont servi de base à de nombreux essais cliniques sur des humains.

Les essais cliniques effectués avec des sujets humains soulèvent une foule de problèmes particuliers que ne posent pas les expériences sur des animaux. Les premiers ne permettent pas un contrôle aussi rigoureux que les recherches en laboratoire, et la variabilité individuelle liée aux antécédents médicaux ou à l'état de santé est plus marquée. La taille des échantillons entraîne également certaines limites dans le cadre des essais cliniques, la variabilité pouvant avoir une influence encore plus grande. La méthode la plus efficace pour effectuer ce genre d'épreuves réside dans une répartition au hasard des sujets entre un groupe recevant le médicament étudié et un groupe recevant un traitement inactif (groupe placebo) ou un médicament de référence (traitement actif). Ni les expérimentateurs ni les patients ne savent qui est affecté à quel groupe, ce qui réduit les risques d'attentes ou d'idées préconçues personnelles susceptibles d'influer sur les résultats. Ces mises en garde devraient suffire pour qu'on fasse preuve de prudence dans l'interprétation des résultats des études cliniques menées avec des sujets humains et portant sur le THC synthétique, car il arrive souvent que celles-ci fassent appel à de petits échantillons et à des groupes témoins inadéquats.

Traitement contre la nausée

Il existe une importante documentation sur les propriétés antinauséuses du THC. Dans le cadre d'une étude, on a tenté de rassembler ces ouvrages et de préciser l'efficacité des cannabinoïdes dans le traitement de la nausée et des vomissements¹⁰. On a d'abord passé en revue 198 études sur la question pour découvrir, au moyen de méthodes normalisées, que seules 30 d'entre elles satisfaisaient aux critères établis pour les essais entièrement randomisés. Il s'agissait de 30 essais cliniques, dans le cadre desquels des données portant sur 1 366 patients avaient été analysées. Les médicaments étudiés étaient le nabilone administré par voie orale, le dronabinol également administré par voie orale et le levonantradol (un analogue synthétique du THC) administré par voie intramusculaire. Les essais consistaient en une comparaison des cannabinoïdes à un médica-

ment placebo et à un médicament de référence. On a déterminé que les cannabinoïdes étaient légèrement plus efficaces que le placebo et les médicaments couramment utilisés contre la nausée et les vomissements provoqués par des traitements de chimiothérapie à doses moyennes, mais on ne notait pas cette efficacité accrue dans le cas des patients recevant une chimiothérapie à faibles doses ou à doses très fortes.

Aucun des essais visés ne comparait les cannabinoïdes aux plus efficaces des médicaments courants utilisés contre la nausée et les vomissements, c'est-à-dire l'ondansetron et le granisetron, deux inhibiteurs des récepteurs de la sérotonine. Des données montrent que les cannabinoïdes ont une plus grande efficacité que les inhibiteurs pour ce qui est de lutter contre la nausée et les vomissements provoqués par la chimiothérapie¹¹.

Stimulation de l'appétit

Le «syndrome cachectique» lié au syndrome d'immunodéficience acquis (sida) résulte de troubles secondaires à la maladie tels que la diarrhée, les vomissements et la perte d'appétit, et entraîne une perte de poids importante. La Food and Drug Administration des États-Unis a approuvé l'usage du Marinol en tant que stimulant de l'appétit dans le traitement de la cachexie chez les patients atteints du sida. Bien qu'il soit toujours utilisé fréquemment à cette fin, on manque de données cliniques établissant l'efficacité du THC synthétique pour stimuler l'appétit¹². Le seul cannabinoïde évalué dans le cadre d'essais cliniques est le Marinol, et ces épreuves confirment en général son efficacité thérapeutique. Toutefois, ce médicament ne s'avère pas plus efficace que le dérivé de la progestérone utilisé dans les traitements conventionnels¹³.

Le THC peut être une solution thérapeutique valable pour certaines maladies telles que le sida, qui s'accompagnent de nombreux symptômes (nausées, vomissements, perte d'appétit, anxiété) pouvant être soulagés grâce à une seule substance, plutôt que par plusieurs médicaments visant chacun un symptôme particulier. L'un des inconvénients possibles du traitement au THC, cependant, est qu'on a établi un lien entre les fonctions immunitaires et les récepteurs CB2 des cannabinoïdes qui ne sont pas situés dans le système nerveux central. De plus, il a été démontré que le fait de fumer de la marijuana a des effets immunodépresseurs induits par ces récepteurs¹⁴. On ne connaît pas les effets du THC administré par voie orale et des autres cannabinoïdes sur le système immunitaire par comparaison avec ceux de la marijuana fumée. Il faut effectuer des recherches plus poussées avec des patients chez qui ce système est déjà déprimé.

Autres indications thérapeutiques

On étudie actuellement d'autres applications possibles du THC utilisé sur ordonnance. Des recherches menées sur des animaux indiquent que le THC constitue un puissant analgésique (médicament qui atténue la douleur). Cependant, les études portant sur des sujets humains ont abouti à des résultats contradictoires et variables¹⁵. Dans les cas où le traitement conventionnel aux analgésiques opioïdes s'avère inefficace, le THC peut être utile comme solution de rechange ou combiné à ces médicaments. Certains faits montrent que l'action de ces deux substances sur la douleur ne s'exerce pas par les mêmes voies neurologiques¹⁶, et il est possible que leur effet conjugué soit plus marqué. Des études plus poussées permettront de déterminer s'il s'agit là d'une option thérapeutique viable.

De nombreux récepteurs des cannabinoïdes sont situés dans les régions du cerveau qui régissent le mouvement. Des études sur des animaux ont montré que le THC agit directement sur ces régions et modifie la motricité¹⁷. Bon nombre de sujets atteints de sclérose en plaques signalent que la consommation de cigarettes de marijuana soulage les spasmes musculaires¹⁸. Bien que les recherches menées à ce jour n'aient pas donné de résultats probants quant à l'efficacité du THC dans le traitement de cette maladie, il faut effectuer des essais cliniques plus rigoureux avant de pouvoir tirer des conclusions.

Effets secondaires

On a établi que les effets secondaires des cannabinoïdes sont passablement plus fréquents¹⁹. Parmi les effets observés, mentionnons la somnolence, une action sédatrice, l'euphorie et la sensation de «planer», des étourdissements, la dépression, des hallucinations, la paranoïa et l'hypotension. Dans le cadre de 19 des 30 essais étudiés lors de l'examen des chimiothérapies, le nombre de sujets exclus de l'étude en raison d'effets indésirables était sensiblement plus important au sein du groupe ayant pris des cannabinoïdes (11 %) que parmi les patients qui avaient reçu un traitement conventionnel ou un placebo (2 %).

Abus possibles

Comme toute autre substance psychotrope de prescription, le THC synthétique soulève une autre inquiétude, à savoir celle suscitée par les abus éventuels. Cependant, un grand nombre des effets secondaires signalés engendrent une aversion, notamment les étourdissements et la dépression, ce qui pourrait réduire la probabilité d'abus généralisés. En outre, l'absorption du THC synthétique par l'organisme se fait moins rapidement lorsqu'il est ingéré, atténuant les effets

psychoactifs de la substance. Une étude financée par la compagnie pharmaceutique à laquelle on doit la fabrication du Marinol aux États-Unis n'a pas permis de conclure à des abus dans la consommation de ce médicament ou à son utilisation à des fins non prévues²⁰. Toutefois, avant de pouvoir en arriver à des conclusions définitives, on doit réaliser d'autres recherches sur la possibilité d'une utilisation abusive du Marinol et du Cesamet.

Par ailleurs, on ne sait pas non plus avec certitude quelle incidence le fait d'avoir déjà fumé de la marijuana peut avoir sur la possibilité d'en abuser. Certains facteurs indiquent toutefois qu'une consommation antérieure peut susciter chez le patient des attentes quant à l'issue favorable du traitement au THC synthétique. En effet, plus de la moitié des sujets ayant participé à l'un des essais cliniques visés par la revue des expériences de chimiothérapie consommaient régulièrement de la marijuana. Parmi ces consommateurs, 94 % croyaient que les cannabinoïdes allaient réduire les nausées et les vomissements²¹.

Politique

Au Canada, la marijuana et ses dérivés synthétiques tombent sous le coup de l'annexe II de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances*. Les règles qui régissent leur distribution licite sont énoncées dans le *Règlement sur les stupéfiants*. À l'heure actuelle, l'utilisation du Marinol et du Cesamet est autorisée pour le traitement des cas graves de nausées et de vomissements associés à la chimiothérapie, et le Marinol peut être employé pour traiter l'anorexie chez les patients atteints du sida²².

Le Service correctionnel du Canada n'a pas de politique nationale en ce qui a trait à l'utilisation du THC sur ordonnance. Chacune de ses cinq régions est dotée d'un comité de pharmacologie et de thérapeutique chargé d'élaborer une politique régionale en matière d'accessibilité aux médicaments et aux produits pharmaceutiques²³. La politique visant l'usage du THC de prescription varie d'une région à l'autre. Par exemple, dans l'Atlantique, son utilisation n'est pas encore approuvée en ce qui concerne les délinquants. Dans la région du Pacifique, on l'a déjà utilisé pour traiter les patients vivant avec le sida, mais aucun délinquant ne fait actuellement l'objet d'un traitement au THC.

Conclusion

Certains facteurs indiquent que le THC de synthèse pourrait être une option thérapeutique valable pour le traitement des troubles secondaires associés à certaines maladies. On manque encore de données montrant sa supériorité par rapport aux traitements conventionnels courants, sauf,

peut-être, dans les cas où ces derniers s'avèrent inefficaces. Il a été démontré que le THC synthétique peut produire divers effets secondaires en plus des effets souhaités. En apprenant à mieux connaître le système cannabinoïde endogène, nous pourrions peut-être mettre au point des médica-

ments spécifiques et sélectifs qui agiront sur les sous-types de récepteurs voulus et accentueront les effets recherchés, tout en atténuant les réactions indésirables qui limitent en ce moment leur utilité en milieu clinique. ■

- ¹ C.P. 1360, Montague (Île-du-Prince-Édouard) C0A 1R0.
- ² MECHOULAM, R. *Exogenous and endogenous cannabinoids: understanding of psychotropic properties and medicinal aspects*, World Congress on Medicine and Health, exposé de principe, 2000.
- ³ DEVANE, W. A., DYSARC, F. A., JOHNSON, M. R., MELVIN, L. S. et HOWLETT, A. C. «Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain», *Molecular Pharmacology*, vol. 34, 1998, p. 605-613.
- ⁴ MATSUDA, L., LOLAIT, S. J., BROWNSTEIN, M. J., YOUNG, A. C. et BONNER, T. I. «Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA», *Nature*, vol. 346, 1990, p. 561-564.
- ⁵ MUNRO, S., THOMAS, K. L. et ABU-SHAAR, M. «Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids», *Nature*, vol. 365, 1993, p. 61-65.
- ⁶ JOY, J. F., WATSON, Jr. J. et BENSON, J. A. *Marijuana and medicine: Assessing the science base*, Washington, DC, National Academy Press, 1999.
- ⁷ BARSKY, S. H., ROTH, M. D., KLEERUP, E. C., SIMMONS, M. et TASHKIN, D. P. «Histopathologic and molecular alterations in bronchial epithelium in habitual smokers of marijuana, cocaine, and/or tobacco», *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 90, 1998, p. 1198-1205.
- ⁸ Op. cit., JOY *et al.*, 1999.
- ⁹ Op. cit., JOY *et al.*, 1999.
- ¹⁰ TRAMER, M. R., CARROLL, D., CAMPBELL, F. A., REYNOLDS, D. J. M. et MOORE, A. R. «Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: Quantitative systematic review», *British Medical Journal*, vol. 323, 7 juillet 2001.
- ¹¹ Op. cit., JOY *et al.*, 1999.
- ¹² Op. cit., JOY *et al.*, 1999.
- ¹³ TIMPONE, J. G., WRIGHT, D. J., LI, N., EGORIN, M. J., ENAMA, M. E., MAYERS, J. et GALETTO, G. «DATRI 004 Study Group. The safety and pharmacokinetics of single-agent and combination therapy with megestrol acetate and dronabinol for the treatment of HIV wasting syndrome: The DATRI 004 study group», *AIDS Research and Human Retroviruses*, vol. 13, 1997, p. 305-315.
- ¹⁴ CABRAL, G. A. et DOVE PETTIT, D. A. «Drugs and immunity: Cannabinoids and their role in diseased resistance to infectious disease», *Journal of Neuroimmunology*, vol. 83, 1998, p. 116-123.
- ¹⁵ CAMPBELL, F. A., TRAMER, M. R., CARROLL, D., REYNOLDS, D. J. M., MOORE, A. et McQUAY, H. J. «Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review», *British Medical Journal*, vol. 323, 2001, p. 1-6.
- ¹⁶ HAMANN, W. et Di VADI, P. P. «Analgesic effect of the cannabinoid analogue nabilone is not mediated by opioid receptors», *The Lancet*, vol. 353, 1999.
- ¹⁷ CARRIERO, D., ABERMAN, J., LIN, S. Y., HILL, G., MAKRIYANNIS, A. et SALAMOME, J. D. «A detached characterization of the effects of four cannabinoid agonists on operant lever pressing», *Psychopharmacology*, vol. 137, 1998, p. 147-156.
- ¹⁸ PERTWEE, R. G. «Neuropharmacology and therapeutic potential of cannabinoids», *Addiction Biology*, vol. 5, 2000, p. 37-46.
- ¹⁹ Op. cit., TRAMER *et al.*, 1998.
- ²⁰ CALHOUN, S. R., GALLOWAY, G. P. et SMITH, D. E. «Abuse potential of dronabinol (Marinol)», *Journal of Psychoactive Drugs*, vol. 30, 1998, p. 187-196.
- ²¹ Op. cit., TRAMER *et al.*, 1998.
- ²² ERICKSON, B. *Résumé de l'étude d'impact de la réglementation*, Ottawa, ON, Bureau des substances contrôlées, Santé Canada, 2000.
- ²³ SERVICE CORRECTIONNEL DU CANADA. *Directives du commissaire 805 : Médicaments et fournitures médicales*, Ottawa, ON, auteur, 1995.