

DEXANABINOL ET 2-ARACHIDONOYLGLYCÉROL

INFORMATIONS DE FOND CONCERNANT LA PRÉSENTATION DU PROFESSEUR RAPHAËL MECHOULAM,
FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ HÉBRAÏQUE DE JÉRUSALEM, ISRAËL



DR. ROGER PERTWEE & PR. RAPHAËL MECHOULAM

En collaboration internationale avec d'autres scientifiques et sa propre équipe, le professeur Mechoulam travaille sur un grand nombre de questions concernant la recherche fondamentale et l'utilisation clinique de cannabinoïdes. Sa conférence à Cologne a traité des résultats actuels dans deux domaines faisant intervenir deux substances : le dexanabinol (HU-211) et le 2-arachidonoylglycérol.

2-ARACHIDONOYLGLYCÉROL

Suite à la découverte de sites de fixation spécifiques pour les cannabinoïdes sur les neurones, les récepteurs aux cannabinoïdes, on a trouvé assez rapidement des substances produites par l'organisme qui se fixent également sur ces récepteurs. De manière générale, ces substances sont appelées "ligands".

Le premier de ces groupes de ligands des récepteurs aux cannabinoïdes dont la découverte est due entre autres au professeur Mechoulam était celui des anandamides (terme composé de *ananda*, le mot sanscrit pour béatitude, et *amide*, sa structure chimique). C'était en 1992. Par ailleurs, le docteur Pertwee a été le premier à mettre en évidence, dans son laboratoire, l'efficacité biologique de quantités infimes du premier anandamide découvert.

En 1995, l'équipe du professeur Mechoulam a découvert un deuxième type de ligands, le 2-arachidonoylglycérol abrégé par 2-Ara-Gl ou 2-AG. Ce 2-AG se fixe sur les deux récepteurs de cannabinoïdes : le récepteur CB1 que l'on trouve sur des cellules du système nerveux mais aussi sur d'autres cellules, et le récepteur CB2 présent surtout sur des cellules immunitaires et absent du cerveau. Quel est le rôle naturel des récepteurs aux cannabinoïdes et des ligands autologues dans l'organisme ? Compte tenu de leur répartition dans le

cerveau, on peut supposer un rôle dans les mouvements et la mémoire, par exemple.

DEXANABINOL / HU-211

Le dexanabinol ou HU-211 est un dérivé synthétique du THC développé par l'équipe du professeur Mechoulam, qui ne produit pas d'effet psychique. Par des essais sur l'animal, on a pu mettre en évidence des propriétés de protection des cellules nerveuses en cas d'hypoxie. Il faut noter que ces propriétés ne sont pas dues à une liaison à des récepteurs aux cannabinoïdes. On espère que le dexanabinol aura un intérêt clinique dans l'apoplexie et les lésions cérébrales, éventuellement aussi dans l'épilepsie et quelques autres maladies.

La dégradation des cellules à la suite d'une ischémie (défaut d'irrigation sanguine) ou d'une réduction de l'apport d'oxygène en cas d'apoplexie est due essentiellement à la sécrétion excessive de glutamate (un neuromédiateur excita-teur) et ses conséquences : suractivation de différents récep-teurs, afflux massif de calcium dans les cellules, activation de différentes enzymes et formation de radicaux libres. Les processus inflammatoires contribuent également à la détériora-tion des cellules. Outre une ischémie locale comme dans le cas de l'apoplexie, des ischémies globales suite à un arrêt car-diaque, un manque d'oxygène isolé en cas d'arrêt respira-toire ou d'intoxication par le monoxyde de carbone, une hypoglycémie isolée en cas de surdosage d'insuline ainsi qu'une lésion cérébrale traumatique due à des lésions crâ-niennes déclenchent également cette chaîne de réactions.

Le dexanabinol inhibe la toxicité du glutamate et a un effet antioxydant et anti-inflammatoire. Une publication scientifique de 1997 exprime son enthousiasme pour une substance "unique à mécanismes multiples" ayant un "puissant effet neuroprotecteur". En effet, les expériences menées actuellement avec le HU-211 laissent espérer qu'il ne permet pas seulement d'obtenir des effets thérapeutiques marginaux dans les ischémies mais d'exercer éventuellement une influence notable sur l'évolution de la maladie.

En 1998, on a pu montrer que des cannabinoïdes natu-rels (THC et cannabidiol) ont des actions identiques à celles du dexanabinol. Une comparaison du THC et du cannabidiol avec le HU-211 a montré les mêmes propriétés antioxydantes.

Le HU-211 est déjà dans une phase avancée d'étude du médicament. Les études de phase I où la tolérance de doses différentes a été testée sur un groupe de 27 sujets volontaires sains sont terminées. L'administration intraveineuse de HU-

© P. Lagouge

211 a été tolérée sans effets secondaires notables pour tous les dosages testés jusqu'à 200 mg. Il existe déjà des résultats positifs concernant les études de phase II effectuées cette année sur des sujets malades. Ces études n'ont pas encore été publiées dans une revue professionnelle et ont été présentées pour la première fois à Cologne par le professeur Mechoulam.

Une étude clinique sur 67 patients atteints de lésions cranio-cérébrales aurait donné des résultats encourageants.

Des études de phase III sur 1000 patients permettant de comparer l'efficacité de l'administration de dexamabinol par rapport à d'autres traitements sont programmées ; l'autorisation de mise sur le marché est attendue pour l'an 2000.

CONGRÈS À FRANCFORT ET COLOGNE DEMANDE D'IMPUNITÉ POUR L'USAGE MÉDICAL DU CANNABIS

Lors de son Assemblée Générale du 4 décembre 1998, l'Association pour le Cannabis Médical (ACM) a requis l'impunité pour les patients gravement malades qui utilisent du cannabis à des fins médicales. Il est inacceptable que des patients subissent les conséquences judiciaires de leur traitement en plus des symptômes de leurs maladies.

Malgré l'approbation de leurs médecins et l'opinion des experts concernant les utilisations thérapeutiques du cannabis, des patients en Allemagne souffrant d'épilepsie, du sida, de l'hépatite C, de lésions de la moelle épinière et de poliomyélite ont été reconnus coupables d'avoir enfreint la loi sur les stupéfiants.

L'ACM demande l'amnistie pour ces patients. Ces condamnations vont à l'encontre du sens de justice de la plupart des citoyens qui ont entendu parler de ces poursuites judiciaires. A de nombreuses reprises, les juges se sont trouvés dans une situation où ils devaient condamner des personnes selon les termes de la Loi, tout en ressentant de la sympathie pour leur action.

"Nous soutenons les études médicales prévues, ou déjà en cours, en Grande-Bretagne, en Suisse et en Allemagne, car elles peuvent améliorer nos connaissances concernant les qualités thérapeutiques du cannabis et de ses composants actifs" déclare le Dr. Franjo Grotenhermen, Président de l'ACM, forte de 650 membres à ce jour. *"Mais les preuves disponibles aujourd'hui devraient suffire pour permettre aux patients gravement malades de faire exception à la prohibition générale du cannabis"*.

Les produits issus du cannabis ont souvent des effets secondaires moins importants que la plupart des médicaments disponibles légalement. Ces produits ont été utilisés avec succès, par exemple dans le traitement de la spasticité musculaire d'origine organique de la sclérose en plaques et des lésions de la moelle épinière, des douleurs, du vomissement et de la perte d'appétit dans le cas du sida et du cancer.

L'Assemblée Générale a fait référence à un rapport du 11 novembre 1998, émanant de la Chambre des Lords en Grande-Bretagne qui conclut que les médecins devraient avoir l'autorisation de prescrire des produits naturels issus du cannabis. Les patients ne devraient pas attendre des années l'autorisation officielle de médicaments appropriés.

Des informations détaillées sur le niveau des connaissances scientifiques actuelles ont été présentées lors de la conférence *Cannabis et Cannabinoïdes 98* à Cologne, organisée par l'ACM en collaboration avec différentes associations médicales Allemandes.



DR. LESTER GRINSPOON & DR. CHRISTIAN RÄTSCH

Parmi les interventions ayant suscité un grand intérêt, celle du Dr Christian Ratsch sur les utilisations ethno-pharmacologiques du cannabis, ainsi que celle du Pr. Raphaël Mechoulam, de l'Université Hébraïque de Jérusalem, sur les effets dans la protection des cellules nerveuses du dexamabinol, un dérivé synthétique de THC qui peut être utilisé pour traiter certaines lésions du cerveau, et sur les premiers résultats d'une étude contrôlée menée dans les pays de langue allemande auprès de patients sur leurs expériences de l'usage médical du THC et des produits naturels du cannabis. Cette étude a été lancée par l'ACM et l'Institut Européen de Recherche Oncologique et Immunologique de Berlin, sous la direction du Pr. Robert Gorter.

Les participants à la Conférence ont été particulièrement impressionnés par un diaporama présenté par le Dr Kristen Müller Vahl de l'Université d'Hanovre. On a pu voir un patient souffrant du syndrome de la Tourette, maladie grave qui provoque des troubles du mouvement, avant et après avoir pris des petites doses de THC, ce qui a produit une amélioration significative des symptômes. Une étude clinique concernant 10 patients devait s'achever en décembre 98.

Les deux réunions de Cologne faisaient suite au Congrès *Marijuana Médicale*, organisé du 2 au 4 décembre à Francfort par la société Hessienne pour la Démocratie et l'Ecologie, la fondation Régionale Heinrich Böll et plusieurs centres d'auto-support pour le sida. Ce Congrès a permis d'aborder des thèmes politiques et de présenter des informations médicales avec des spécialistes tels le Dr Lester Grinspoon de l'Université

de Harvard à Boston, le Dr Roger Pertwee de l'Université d'Aberdeen, le Pr. Rudolf Brenneisen de l'Université de Berne, le Dr. Franjo Grotenhermen du nova-Institut de Cologne et le Dr. Geoffrey Guy de GW Pharmaceuticals.

Des membres du Parlement Allemand, le Parti Social Démocrate, le Parti Démocratique Libre et les Verts, ont discuté de la requalification juridique du cannabis, puisque des études ont prouvé sa valeur médicale. Rüdiger Kriegel, du Comité de Direction de l'association Allemande d'auto-support pour le sida, a parlé en faveur du fait qu'il faut rapidement mettre fin aux conditions inhumaines pour l'approvisionnement en cannabis des patients gravement malades, exprimant ainsi les souhaits de la majorité des participants au Congrès.

L'ACM a souligné que les législateurs peuvent déjà proposer l'impunité aux patients dans le cas d'une consommation

de cannabis médical établie, l'approbation médicale n'étant pas du tout obligatoire. Cela a déjà été constaté en Grande-Bretagne par la Chambre des Lords.

En Allemagne, les juristes considèrent de plus en plus comme une "injustice" le fait que les patients gravement malades se voient refuser l'accès aux produits du cannabis. Par exemple, dans un article paru dans le magazine juridique Allemand, "Juristenzeitung" en février 1998, de Jürgen Schwabe, Professeur de Droit à l'Université de Hambourg, la situation juridique est décrite comme "scandaleuse". Lors de l'Assemblée Générale de l'ACM, il a été envisagé de mener une action à la Cour Constitutionnelle Fédérale d'Allemagne. La rectification législative de cette injustice devrait avoir lieu dès que possible, indépendamment des longs processus pour l'approbation d'un médicament au cannabis.



GRANDE-BRETAGNE : PREMIÈRE RÉCOLTE LÉGALE DE MARIJUANA POUR USAGE MÉDICAL

La première culture britannique de cannabis pour la recherche médicale approuvée par le gouvernement a été récoltée secrètement, le 30 décembre 1998, par une équipe spéciale de botanistes. Des essais étalés sur plusieurs années, et concernant jusqu'à 2.000 patients, commenceront dès que les plantes seront transformées en médicament au Printemps, dans l'espoir de développer des traitements pour des maladies telles que la sclérose en plaques et l'épilepsie.

Les centaines de plantes, qui ont atteint environ 2,5 mètres en quatre mois, ont été surveillées constamment. Personne, sauf le Home Office [Ministère de l'Intérieur] et le personnel de GW Pharmaceuticals, ne connaissait l'emplacement de la serre dans le sud de l'Angleterre. Le Dr. Geoffrey Guy, Président de la société, possède la seule licence pour cultiver la drogue contrôlée pour recherche médicale. Le Gouvernement a approuvé les directives pour une série d'essais réalisés séparément par la Royal Pharmaceutical Society.

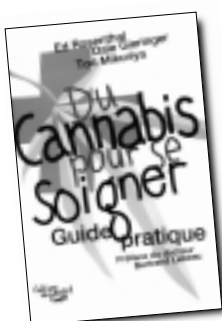
Le Dr. Guy a déclaré que la Grande-Bretagne était seule, par son approche pragmatique et son ouverture d'esprit, pour faire des recherches médicales. "Nous avons un

environnement de recherche très libéral." dit-il. "Notre premier objectif est de commencer les recherches, pas de trouver un millier de raisons pour les empêcher."

Les botanistes ont choisi 10 variétés pour cette première culture, qui avait pour but d'obtenir un taux élevé de tétrahydrocannabinol (THC) et de cannabidiol (CBD). Le nombre estimé de 1.000 personnes souffrant de sclérose en plaques, qui utilisent illégalement le cannabis en Grande-Bretagne, achètent un produit au taux de THC élevé, le composant psychoactif le plus important.

Les scientifiques sont également intéressés par le CBD, car on pense qu'il réduit les effets secondaires du THC et qu'il peut être utile dans le traitement des attaques et de l'épilepsie. Le Dr. Guy a déclaré "Finalement nous avons pour but de développer une variété spéciale pour la sclérose en plaques ou bien une variété pour l'épilepsie."

Après la récolte, les plantes ont été mises à sécher. Elles seront ensuite transformées en vue de produire un extrait liquide qui sera utilisé avec des inhalateurs.



Du cannabis pour se soigner

Le premier guide pratique sur l'usage médical du cannabis paru en Français, traduit de l'ouvrage Américain *Medical Marijuana Handbook*. Etayé par de nombreuses expériences personnelles, ce livre clair et précis aborde tous les aspects du cannabis thérapeutique.

Ed Rosenthal, Dale Gieringer,
Tod Mikuriya
Editions du Léopard



Le Cannabis

Une synthèse des divers aspects liés à cette plante pour permettre au lecteur de mieux cerner les enjeux du débat ouvert par les partisans de la dépénalisation de son usage à des fins personnelles.

Denis Richard, Jean-Louis Senon
Que sais-je ? n° 3084