

Suite au décret du 7 juin 2013, la France autorise la commercialisation de médicaments à base de cannabinoïdes et de ses dérivés.

Ce poster permet d'informer sur le système endocannabinoïde présent initialement dans le corps humain, ainsi que chez de nombreuses espèces animales au sein de divers groupes, incluant les mammifères, les oiseaux, les poissons et les reptiles (McPartland et Glass 2003).

## Introduction :

Le système endocannabinoïde semble être essentiel pour une grande partie, voire entièrement, des processus physiologiques du corps humain (stockage des graisses, métabolisme du glucose, etc...), incluant l'appétit, la sensation de douleur, l'humeur, la mémoire et l'oubli.

**Comment fonctionne le système endocannabinoïde, quels en sont ses principaux mécanismes ? Quelles sont les conséquences sur le corps humain suite à une stimulation extérieure ?**

## Composition du système endocannabinoïde :

Le système endocannabinoïde est composé de trois éléments principaux: les récepteurs cannabinoïdes, les endocannabinoïdes et les enzymes qui synthétisent et altèrent les endocannabinoïdes.

### A) Les récepteurs :

L'élément le plus important est représenté par les récepteurs, responsables d'une transduction adéquate des molécules émettrices de signaux dans les cellules correspondantes. Les récepteurs cannabinoïdes font partie de la membrane cellulaire, ainsi la perception extracellulaire des molécules est envisageable. Généralement, les ligands activant les récepteurs sont appelés **agonistes**, et les inhibant sont appelés **antagonistes**.

En 1990, le récepteur cannabinoïde-1 (CB-1) a été découvert (Matsuda et al., 1990). Trois ans plus tard, c'est la découverte du second récepteur nommé CB-2, fut un succès (Munro et al., 1993). Les récepteurs cannabinoïdes sont donc divisés en deux groupes distincts:

(1) les récepteurs cannabinoïdes métabotropiques et (2) les récepteurs cannabinoïdes ionotropiques (voir encadré 1) (Akopian et al., 2009).

Les récepteurs CB1 se trouvent en grande abondance à l'intérieur de certaines régions du cerveau (l'hippocampe, les noyaux gris centraux, cervelet, cortex, etc...), mais également dans le foie, les tissus adipeux, les muscles squelettiques et le tractus digestif.

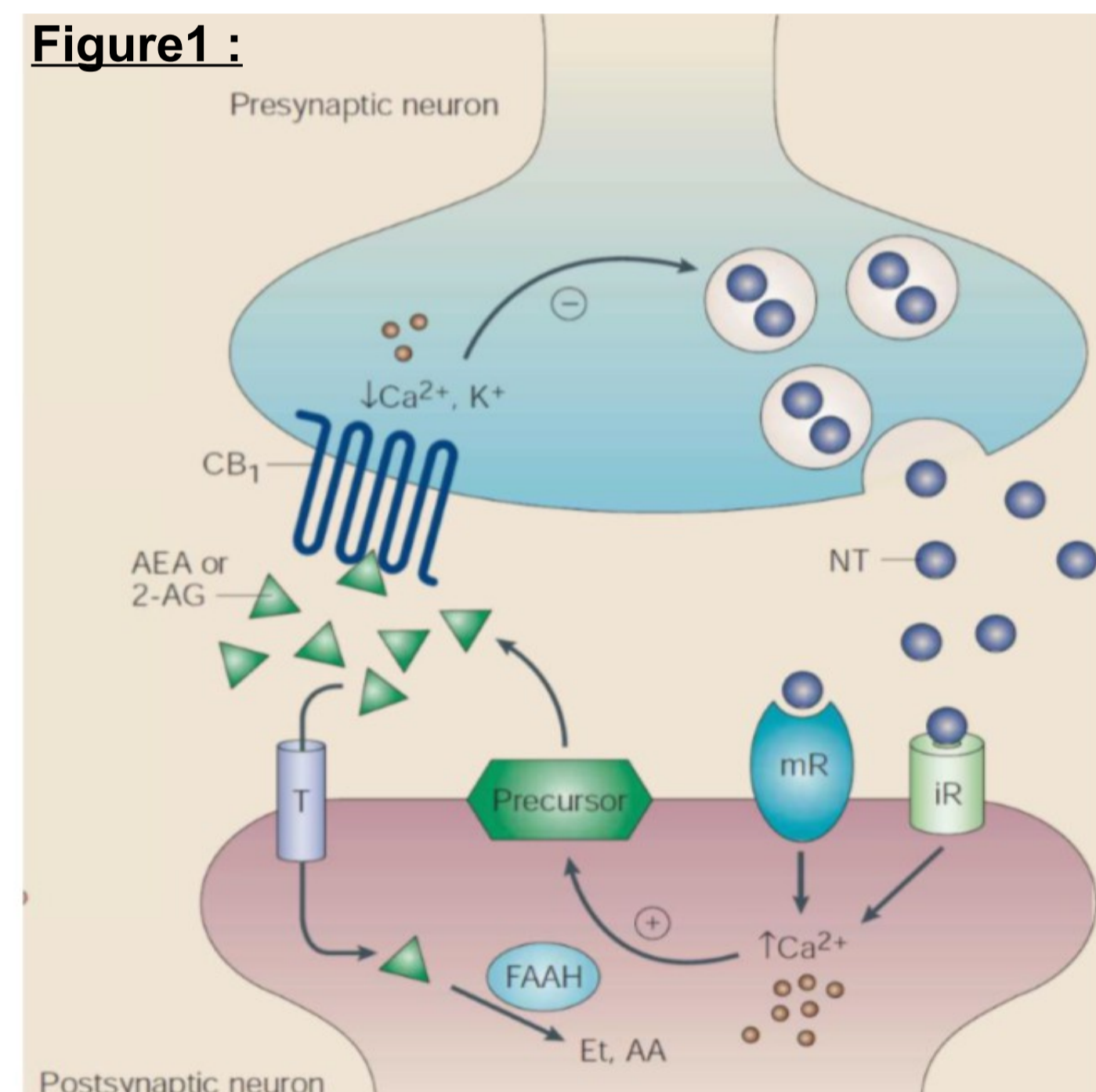
Il a été trouvé que le récepteur CB2 est présent dans la rate, les amygdales et le thymus ainsi que dans des cellules immunitaires telles que les monocytes, les macrophages, les cellules B et les cellules T (Sylvaine et al., 1995). De plus, les CB2 sont produits dans les cellules microgliales pendant une neuro-inflammation.

#### Encadré 1:

**(1) Récepteurs métabotropiques:** sont des récepteurs transmembranaires qui se couplent avec les protéines G, et démarrent une avalanche biochimique intracellulaire après son activation par un ligand agoniste. Ils modulent des voies tels que l'AMPC-protéine kinase A.

**(2) Récepteurs ionotropiques:** récepteurs comparables à des canaux, une sous-classe de récepteurs transmembranaires qui s'ouvrent par liaison agoniste. A travers desquels des ions tels que  $Na^+$ ,  $K^+$  et/ou  $Ca^{2+}$  peuvent passer de façon très ciblée. Les récepteurs ionotropiques situés dans les synapses convertissent le signal chimique des neurotransmetteurs au niveau pré-synaptique directement et très rapidement en signal électrique post-synaptique engendrant un potentiel d'action post-synaptique.

### B) Les enzymes :



**Fig1. Le signal neuromodulateur des endocannabinoïdes dans le cerveau (Guzmán, 2003)**

Abbreviations:

NT, Neurotransmetteur; mR, métabotrope récepteur; iR, ionotrope récepteur; T, membrane de système de transport non identifié; FAAH, amide d'acide gras hydrolase; AEA, anandamide; 2-AG, 2-arachidonoylglycérol; AA, acide arachidonique; Et, ethanolamine

**l'amide d'acide gras hydrolase (FAAH)** (Cravatt et al., 1996). Les ligands endocannabinoïdes doivent d'abord être transférés via les neurotransmetteurs pour que les enzymes de dégradation se situant dans les neurones postsynaptiques permettent d'engendrer de nombreux mécanismes intracellulaires en cascade.

L'inhibition de neurotransmetteurs physiologiquement important nuit à certains processus tels que **l'apprentissage, le mouvement ou la mémoire**. La dégradation des endocannabinoïdes est orchestrée par le type de mécanisme est similaire à celui de l'AMP cyclique, qui est produite lorsque la cellule active l'enzyme adénylate cyclase qui catalyse les molécules d'ATP.

### C) Les endocannabinoïdes :

#### 1) Molécules produites par notre organisme

Le dernier élément du système endocannabinoïde est représenté par les molécules émettrices, appelées ligands endogènes ou **endocannabinoïdes**. Les ligands sont capables de se lier au récepteur et d'ainsi stabiliser la conformation du récepteur. Une conformation stable du récepteur induit une activation ou une inhibition, dépendante du type de récepteur et de ligand, mais aussi d'autres protéines (protéine G) associées à l'événement.

Les ligands sont sécrétés par des cellules spécialisées chez les mammifères. Quatre types de ligands endogènes (agonistes) ont été décrits jusqu'à maintenant qui sont des dérivés lipidiques de l'acide arachidonique : l'anandamide (AEA), 2-arachidonoylglycérol (2-AG), virodhmine et dopamine-N-arachidonoyl (Jiang et al., 2007)

#### 2) Molécules extérieures à l'organisme

Le cannabis est le seul représentant de la famille des Cannabineae (UNODC, 2009). Certains botanistes plaident en faveur d'une classification polytypique du cannabis, et distinguent trois espèces différentes qui sont géographiquement isolés : **Cannabis sativa biotype sativa, Cannabis sativa biotype indica, et Cannabis sativa biotype ruderalis** (Hammond, C. T., and P. G. Mahlberg, 1977 Morphogenesis of 1980 Breeding of Cannabis. Determination of cannabinoids bycapitate glandular hairs of Cannabis sativa (Cannabaceae). J. Bot. 64: 1023–1031. 611–614).

**Cannabis sativa** est une plante avec une composition unique: environ **400 à 500** composés ont été détectés exclusivement dans cette plante. Parmi eux, environ **70 à 80** composés terpenophénol nommés collectivement **phytocannabinoïdes** (Izzo et al, 2009; Fisar, 2009). Ces phytocannabinoïdes sont des métabolites secondaires de la plante qui sont **reconnus par le système endocannabinoïde corporel**. Ils induisent différentes réponses corporelles associées à la consommation du cannabis (Morimoto et al, 2007; Fisar, 2009).

#### 3) Effets de ces molécules sur notre organisme

Il existe donc plusieurs molécules émettrices comme les endocannabinoïdes. En effet, il y a les phytocannabinoïdes ( $\Delta$ -9-THC, CBD, CBG, etc...) et les **cannabinoïdes de synthèses** (Nabilone, Marinol). Ces phytocannabinoïdes sont principalement produits dans les tissus glandulaires des feuilles de cannabis et entreposés dans des gouttelettes collantes, appelées glandes de résine ou **trichomes**. Ces glandes peuvent être trouvées sur la surface de toutes les parties du Cannabis sativa, sauf sur les racines et les graines (Frank et Rosenthal, 1992).

#### Trichomes



#### Phytocannabinoïdes

**THC (delta-9-tétrahydrocannabinol):** isolé par Gaoni et Raphael Mechoulam en 1964. D'un point de vue pharmacologique et toxicologique, il est le cannabinoïde le plus important présent dans les trichomes, il est agoniste partiel des récepteurs CB1 et CB2, principalement utilisé pour son effet palliatif en inhibant les nausées et les vomissements induits par la chimiothérapie, tel que chez les patients cancéreux.

**CBD (cannabidiol):** cannabinoïde non-psychoactif majeur du cannabis qui a montré des propriétés anti-épileptique, anti-inflammatoire, anti-émétique, myorelaxante, anxiolytique, neuroprotectrice et anti-psychoactive et qui inhibe les effets psychoactifs du THC.

#### Cannabinoïdes de synthèses

**Nabilone® :** analogue synthétique du THC qui est utilisé pour le traitement de nausées et vomissements induits chimiquement, n'ayant pas répondu aux antiémétiques classiques.

**Marinol® :** est utilisé pour traiter la perte de poids sévère associée à l'anorexie, les patients atteints du SIDA et les patients qui souffrent de nausées et de vomissements à la suite de la chimiothérapie du cancer.

## En résumé, le système endocannabinoïde et son potentiel :

Le système endocannabinoïde semble être essentiel pour les processus physiologiques du corps humain. D'autres récepteurs que le CB1 et le CB2 ont récemment été découverts. De plus très peu de recherches ont été effectuées sur les différents cannabinoïdes comme le CBD et le CBG qui sont non psychoactifs, mais possèdent un grand potentiel thérapeutique dans le traitement de la douleur et pour la protection des neurones. Très récemment une équipe de l'INSERM à Bordeaux a mis au point une molécule (prégnolone) contre l'addiction au cannabis. Dans un avenir proche, sera-t-il possible de proposer des traitements à partir de la plante de cannabis sans en être dépendant, sans troubles de l'attention et de mémoire?

**Remerciements :** S.Béguerie : [seba.ufcm@gmail.com](mailto:seba.ufcm@gmail.com), Bertrand Rambaud président de l'UCFM I care, M.Benlamine, ainsi que les enseignants de l'option ABB de l'IUT de La Rochelle pour les informations et le soutien qu'ils m'ont apporté pour la réalisation de ce projet.

**Réalisé par :** Jacques Leca; [jacques.leca.15@gmail.com](mailto:jacques.leca.15@gmail.com)

**Sources :** Rapport de l'UCFM I care : Les Cannabinoïdes en Médecine. Étude coordonnée par Sébastien Béguerie, Co-créateur de l'Union Francophone pour les Cannabinoïdes en Médecines (UFCM).