



# **Les endocannabinoïdes : Un chef d'orchestre ?**

**JEUDI 13 SEPTEMBRE 2018**

**NICOLAS DONZÉ**  
BIOLOGISTE FAMH  
TOXICOLOGUE FORENSIQUE SSML

- REFLEXION
- NEUROTRANSMETTEURS
- NEUROBIOLOGIE
- LES CANNABINOIDES
- TAKE HOME MESSAGE

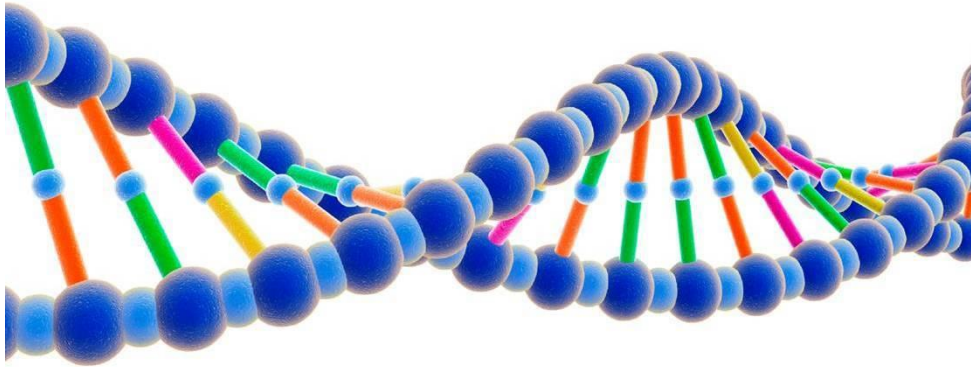


# REFLEXION (*Être un humain $\neq$ être humain*)



*Devenir humain : la quête du Graal*

# REFLEXION (*Qui sommes-nous ?*)

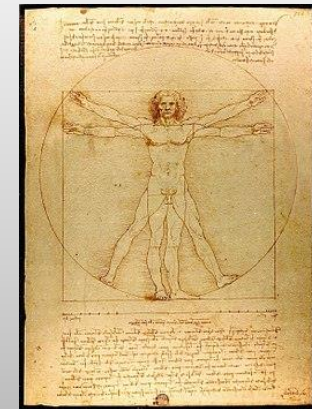


... de l'âme, ce qui en l'homme est tourné  
... , et qui est capable de dialoguer avec lui  
... e inspiration.



**Le corps ou la chair, =>**

faiblesse,  
précarité du temps,  
relativité,  
Finitude



**Le corps ou la chair, =>**

faiblesse, précarité du temps, relativité, finitude

*Le corps est l'atelier de l'âme où l'esprit vient faire ses gammes*  
*Le corps est une usine à neurones*

# REFLEXION

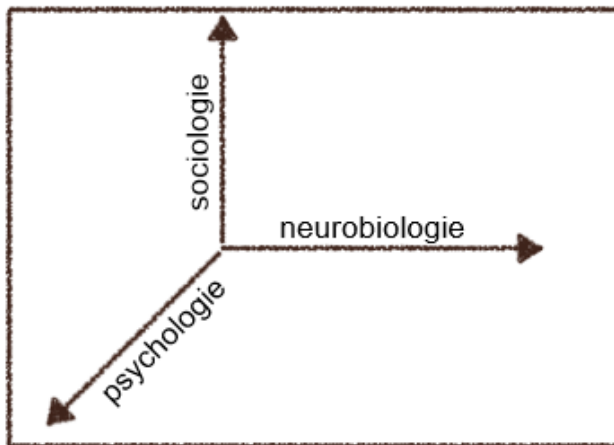
## La psychiatrie biologique : une bulle spéculative

Francois Gonon, *neurobiologiste, directeur de recherche à l'institut des maladies neurodégénératives, université de Bordeaux.*

### Psychiatrie biologique :

=> tous les troubles mentaux peuvent et doivent être compris comme des maladies du cerveau

Causes des troubles mentaux



Le NIMH (National Institute of Mental Health) propose de financer des recherches hors du DSM, *afin de changer la manière dont les chercheurs étudient les troubles mentaux. La classification de ces troubles selon le DSM a entravé la recherche*

Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders  
Aujourd'hui version 5 (DSM V)

Science, 2010, vol 327, p 1437

CAUSES □ SYMPTÔMES

## Hypothèse

*Origine des pathologies psychiatriques*  
*Cible des thérapies en psychiatrie*

NEUROTRANSMETTEURS

plusieurs critères.

- produite à l'intérieur d'un neurone,
  - retrouvée dans ses boutons terminaux,
  - relâchée à l'arrivée d'un potentiel d'action
  - produire un effet sur le neurone post-synaptique.
- 
- doit être désactivée rapidement
  - application expérimentale sur le neurone post-synaptique  
=> même effet que si relâchée par un neurone

# NEUROTRANSMETTEURS

## Petites molécules

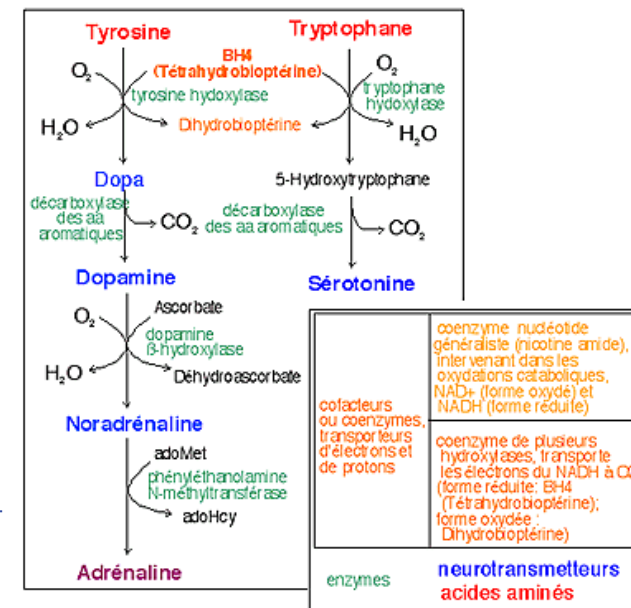
Acétylcholine  
Sérotonine  
Catécholamines  
- Adrénaline,  
- Noradrénaline  
- Dopamine  
AA excitateurs  
- Aspartate  
- Glutamate (50% des synapses du SNC)  
AA inhibiteurs  
- Glycine  
- GABA (1/4 à 1/3 des synapses du SNC)  
Histamine  
Adénosine  
ATP

## Peptides

Substance P,  
Bêta-endorphine,  
Enképhaline,  
Somatostatine,  
Vasopressine,  
Prolactine,  
Angiotensine II,  
Ocytocine,  
Gastrine, c  
Cholecystokinine,  
Thyrotropine, Neuropeptide Y,  
Insuline,  
Glucagon,  
Calcitonine,  
Neurotensine,  
Bradykinine,  
Etc.

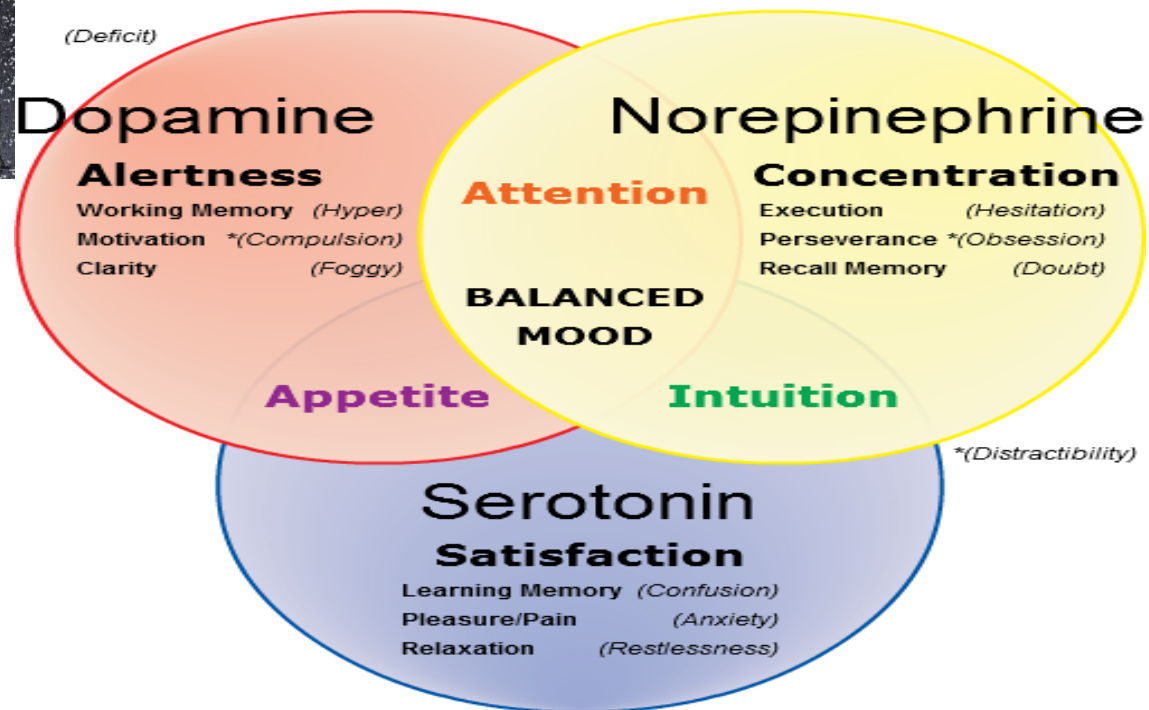
## Certains gaz soluble

Monoxyde d'azote (NO).





# NEUROTRANSMETTEURS



*Adv Pharmacol. 2015 ; 72: 147–164.*

## Détection de substances identiques aux benzodiazépines

*Origine inconnue physiologique (**microbiome**, nourriture, autres ?) de ces ligands endogènes pourrait expliquer les différences interindividuelles concernant le niveau basal d'anxiété.*

### ► **$\beta$ -carbolines** (agonistes inverses).

Mise en évidence de substances endogènes se liant aux récepteurs BZD

=> induisant anxiété et convulsions: action psychoactive.

### ► **La tribuline:**

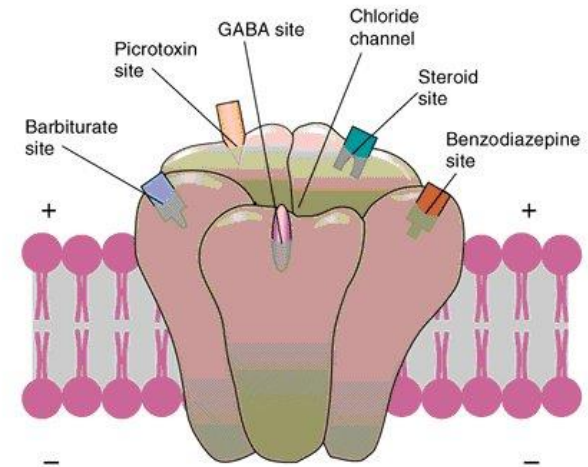
retrouvée dans les urines et le système nerveux central,

=> Liaison au récepteur BZD.

*Sa sécrétion est élevée lors des sevrages alcooliques, sevrage des BZD, dans l'anxiété généralisée et le syndrome post-traumatique.*

### ► **Les endozépines et diazepam binding inhibitor.**

Peptides endogènes capable de se fixer sur le récepteur BZD dérivées d'un polypeptide diazepam binding inhibitor: effet agoniste inverse capable de déplacer BZD et  $\beta$ -carbolines.



# NEUROTRANSMETTEURS

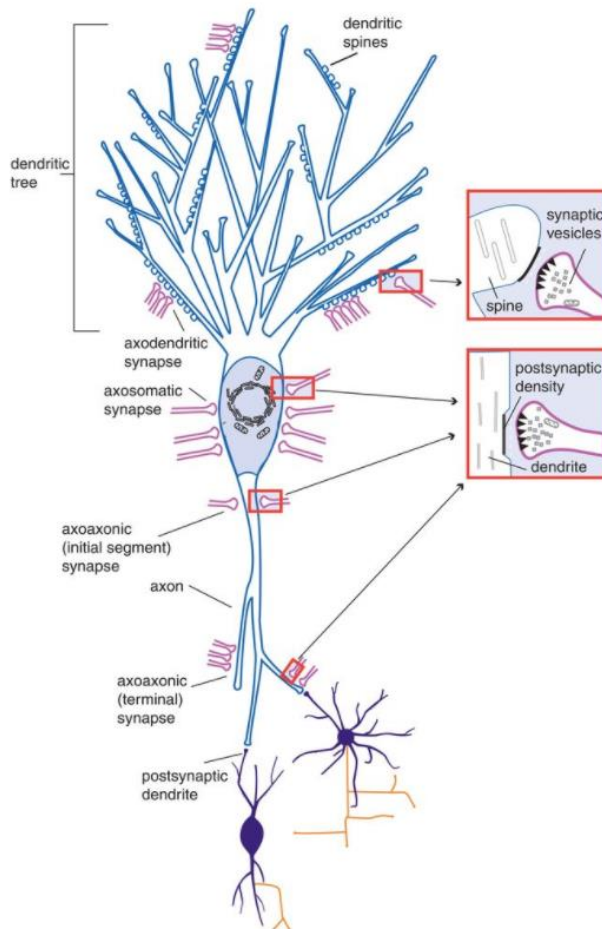
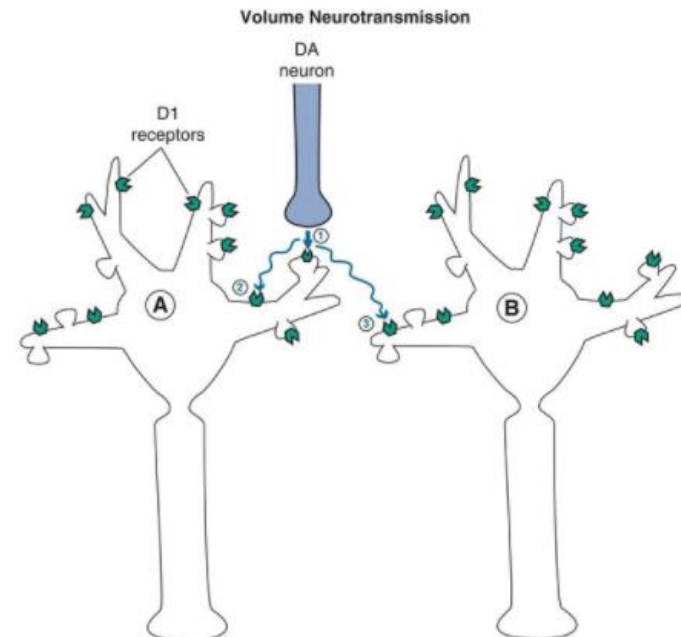


Figure 1-2. Axodendritic, axosomatic, and axoaxonic connections.

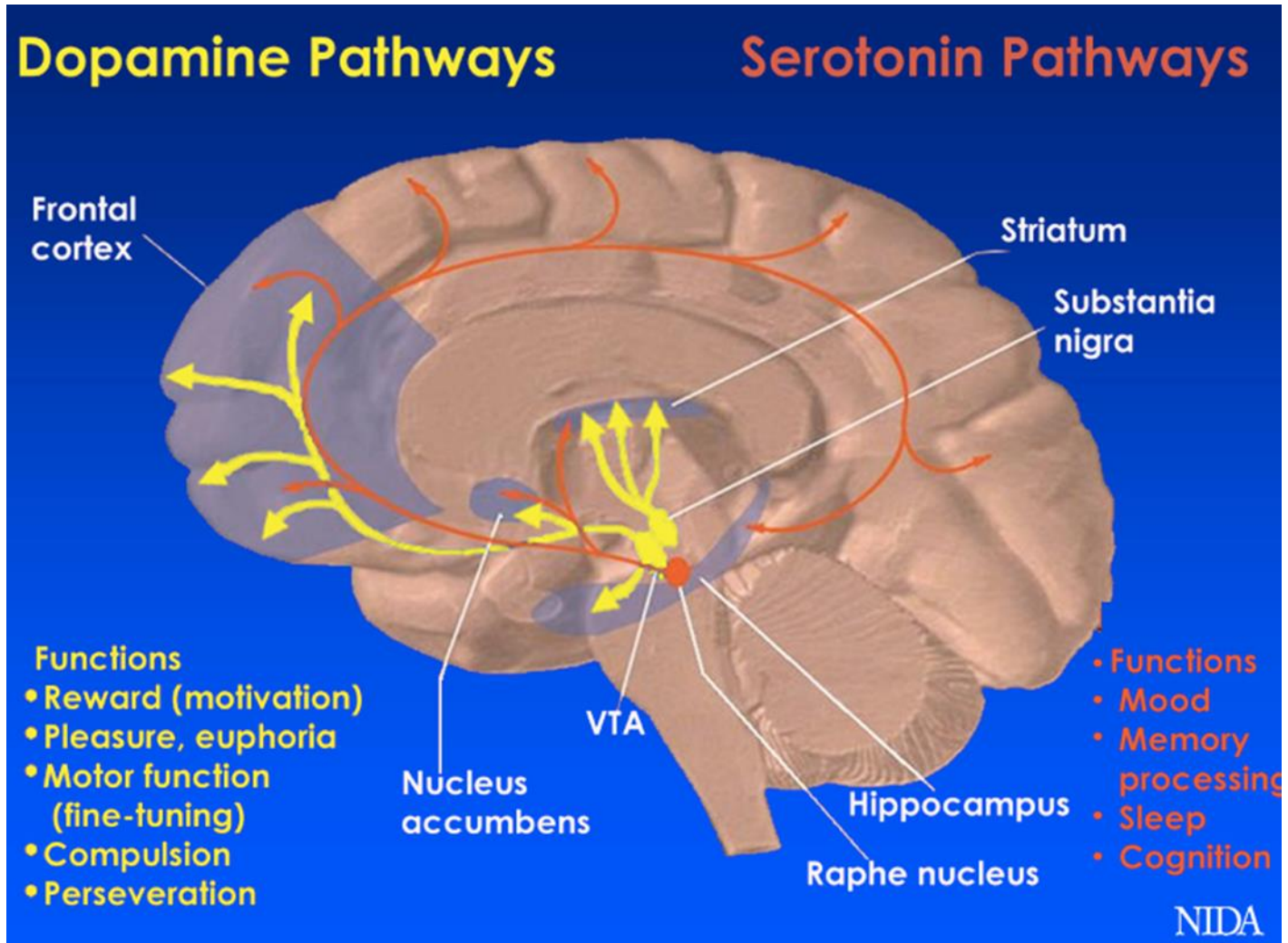
*Stahl's Essential Psychopharmacology, 5ed*

## Neurotransmission

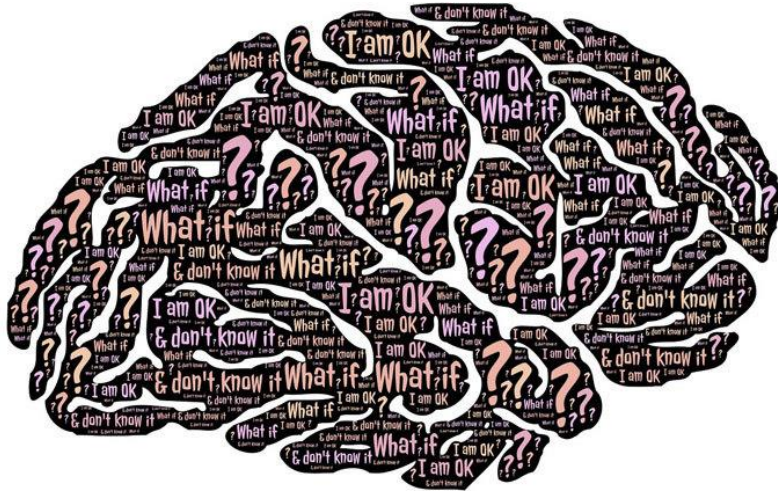
- Classique : processus électrique avec libération d'un NT. Majoritairement dans une direction, mais "Talk-back« possible (EC; NO, NGF)
- Sans Synapse : volume neurotransmission, par diffusion
- Couplage avec une impulsion électrique (Canaux à Ions)



Synaptic neurotransmission at 1 and diffusion to 2 and 3



# LES CANNABINOÏDES

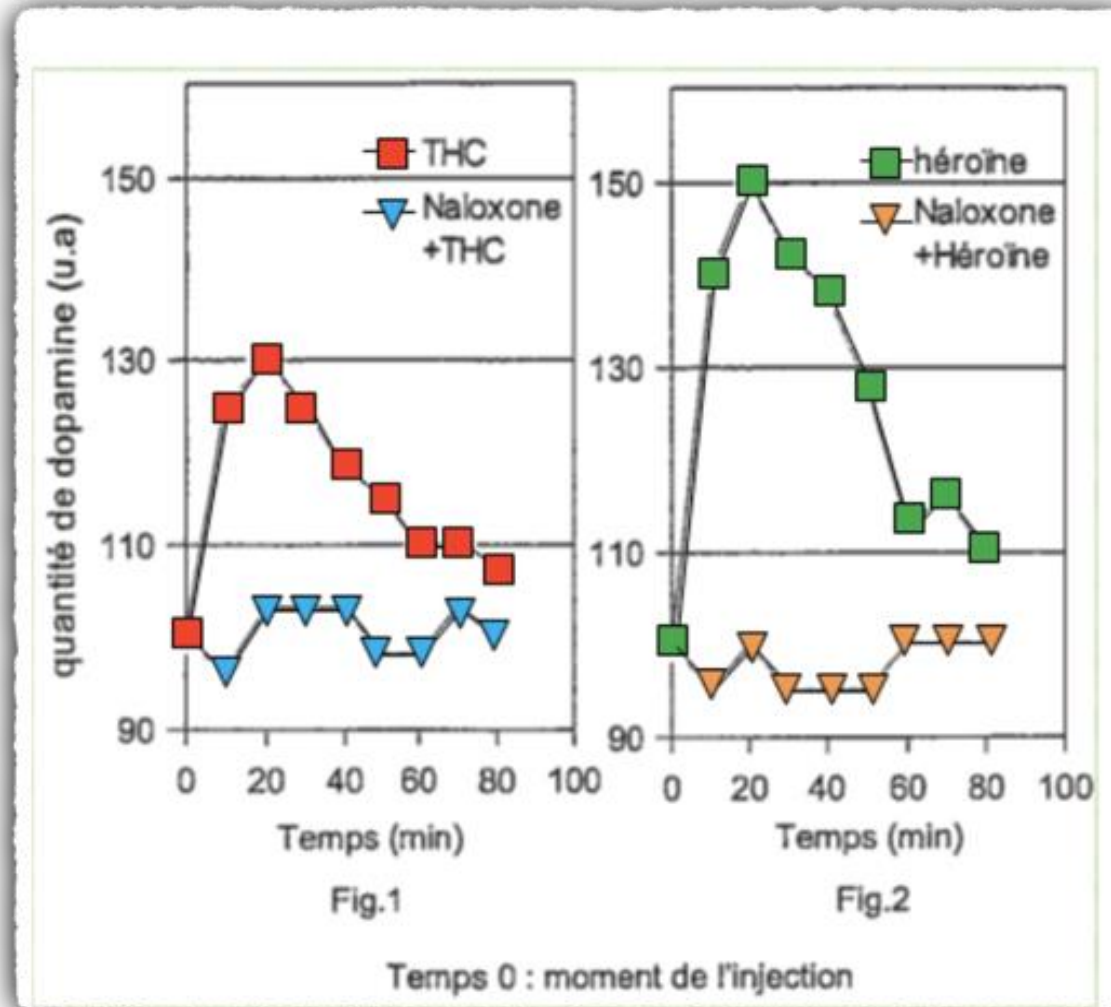


**ENDOGENES      => Endocannabinoïdes**

Cannabinoïdes {  
    ENDOGENES      => Endocannabinoïdes  
    EXOGENES        => Phytocannabinoïdes  
    SYNTHETIQUES   => Agonistes des CB<sub>1</sub>

# LES CANNABINOIDES

Science 27 June 1997:  
Vol. 276 no. 5321 p. 1945  
DOI: 10.1126/science.276.5321.1945q  
• THIS WEEK IN SCIENCE



=> Récepteurs au cannabis (1990)

Famille des G-protein-coupled receptor (GPCR)

- **CB 1** (SNC)
  - Très vite présent au moment de l'embryogenèse
  - Leur nombre augmente pendant l'adolescence (chez le rat)
  - Nb plus important dans la matière blanche pendant l'enfance qu'à l'âge adulte
  - Situé sur le pré-synapse
- **CB 2** (système immunitaire)
  - situé également dans le SNC
  - système de protection
  - présent dans de nombreux organe

## => Récepteurs au cannabis (1990)

### Cannabinoid type 1 (CB1) receptors

- ⇒ Hypophyse,
- ⇒ Hippocampe
- ⇒ Cellules immunitaires
- ⇒ Tissus du système reproducteur
- ⇒ Tissus du système gastro-intestinale
- ⇒ Ganglions cervicaux supérieurs,
- ⇒ Système cardio-vasculaire
- ⇒ Poumon
- ⇒ Vessie
- ⇒ Glandes surrénales
- ⇒ Foie
- ⇒ Tissus adipeux.

⇒ CB1 récepteurs présents sur nerfs centraux et périphériques

- ⇒ Activation CB1
- ⇒ Suppression de la libération de
  - ⇒ **Acetylcholine,**
  - ⇒ **Noradrenaline,**
  - ⇒ **Dopamine,**
  - ⇒ **5-hydroxytryptamine,**
  - ⇒ **GABA,**
  - ⇒ **Glutamate**
  - ⇒ **Aspartate**



## => Récepteurs au cannabis (1990)

Cannabinoid type 2 (CB2) receptors

- ⇒ Cellules immunitaires (Cellule B et Naturel Killer)
- ⇒ Dans la microglie du SNC
- ⇒ Dans le tronc cérébral

## **Systeme endocannabis**

- ⇒ Rôle important dans l'hématopoïèse.
- ⇒ Régulation de l'appétit

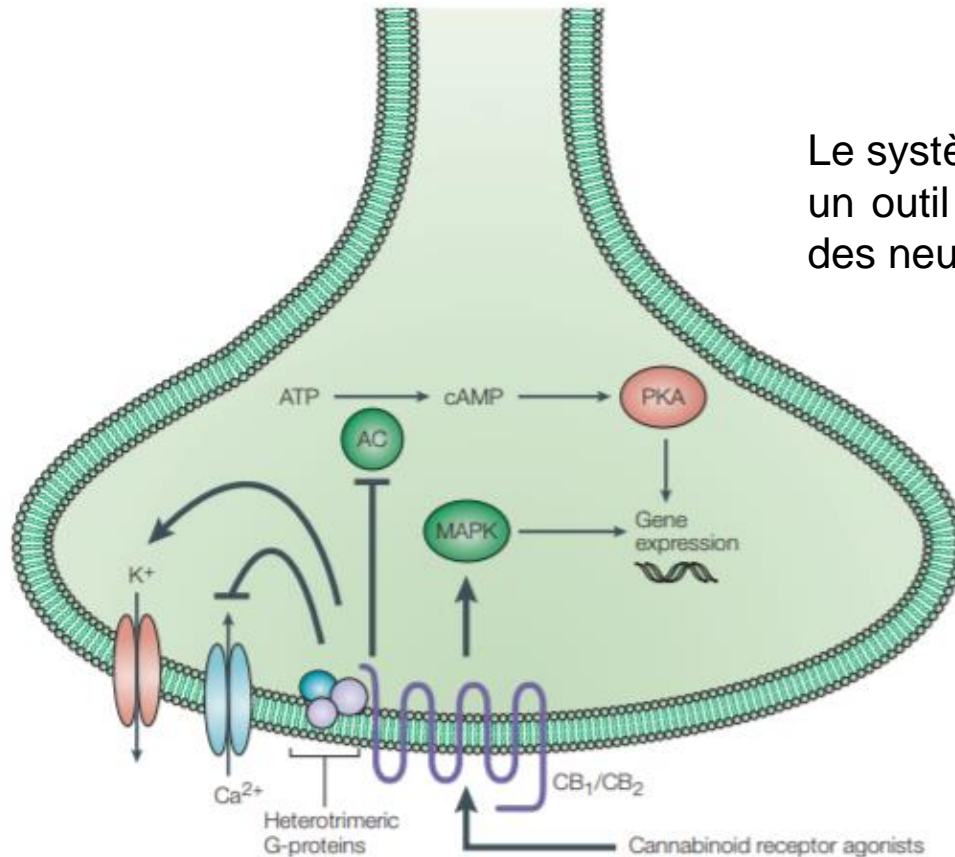
# LES CANNABINOIDES

=> Récepteurs à cannabis

Couplé à des protéines  $G_{i/o}$

Inhibition activité des adénylates cyclases  
Stimulation des protéines kinases mitogènes (MAP kinase)

CB1  
Inhibition des canaux  $Ca^{2+}$   
Stimulation des canaux  $K^+$



Le système endocannabinoïde  
un outil naturel idéal de modulation de l'activité  
des neurotransmetteurs.

*The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation.  
Vincenzo di Marzo and al. Nature Reviews, VOL 3, septembre 2004.*

v52018

## Action sur le système nerveux périphériques et sensitifs des CB<sub>r</sub>

### CB<sub>R1</sub>

#### Régulation

de la perception de la douleur

de la fonction

- cardiaque
- gastrointestinale
- respiratoire
- de la reproduction
- des hormones stéroïdiennes
- de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien
- de la libération des hormones et peptides de l'hypothalamus

### CB<sub>R2</sub>

Régulation du système immunitaire.

Régulation de l'inflammation et de la douleur chronique

*The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation.  
Vincenzo di Marzo and al. Nature Reviews, VOL 3, septembre 2004.*

v82018

## Récepteurs à cannabis non-CB

member of the G-protein coupled receptor (GPCR) family

### 5 classes de cannabinoïdes

- ⇒ Cannabinoïdes classique (e.g.,  $\Delta^9$ -THC, 11-hydroxy- $\Delta^8$ -THC-dimethylheptyl (HU210));
- ⇒ Cannabinoïdes non classique (e.g., CP-55,940);
- ⇒ Indoles (e.g., WIN 55,212),
- ⇒ Eicosanoïdes (e.g., les ligands endogènes ; e.g., AEA, 2-arachidonylglycerol)
- ⇒ Antagonistes / Agonistes inverses (e.g., SR141716A and AM251 for CB1, SR145528 and AM630 for CB2)

Agonistes => faible sélectivité entre les récepteurs CB1 and CB2

Antagonistes => haute sélectivité

Récepteurs non CB => GPR18, GPR55, GPR 119, Canaux TRP, Glycine récepteur



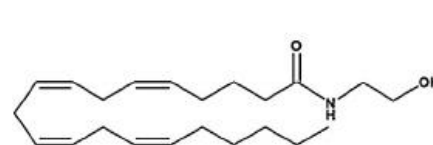
# LES CANNABINOIDES

pCBs	CB activity			Non-CB <sub>1</sub> /Non-CB <sub>2</sub> activity			
	Target	Functionality	References	Target	Functionality	References	
$\Delta^9$ -THC	CB <sub>1</sub>	Partial Agonist	[2–4]	GPR55	Agonist	[8]	
					NR	[11]	
					LPI inhibitor	[12]	
				GPR18	Agonist	[13, 14]	
	CB <sub>2</sub>	Partial Agonist	[3, 4, 78]	5HT <sub>3A</sub>	Antagonist	[15, 16]	
				$\mu$ - and $\delta$ -OPR	Allosteric Modulator	[17]	
				PPAR $\gamma$	Agonist	[18]	
				GlyR	$\alpha_1$	Positive Allosteric Modulator	[21]
					$\alpha_2$	NR	[20]
					$\alpha_3$	Positive Allosteric Modulator	[20]
TRP channels	TRPV1 NR	[22]					
	TRPV2, 3, 4 Agonist	[22–24]					
	TRPM8 Antagonist	[25]					
	TRPA1 Agonist	[22, 25]					
$\Delta^8$ -THC	CB <sub>1</sub>	Partial Agonist	[28, 29]	-	-	-	
	CB <sub>2</sub>	Partial Agonist	[28, 29]	-	-	-	
CBN	CB <sub>1</sub>	Agonist	[4]	TRP channels	TRPA1 Agonist	[23]	
	CB <sub>2</sub>	Agonist	[33]		TRPM8 Antagonist	[23]	
		Inverse agonist	[34]				
CBD	CB <sub>1</sub>	Antagonist*	[37, 38]	GPR55	Antagonist	[8, 42]	
		Negative Allosteric Modulator	[39]	GPR18	Antagonist	[13, 14]	
				5-HT <sub>1A</sub>	Agonist	[43, 44]	
				5-HT <sub>2A</sub>	Partial agonist*	[43]	
				5-HT <sub>3A</sub>	Antagonist	[45]	

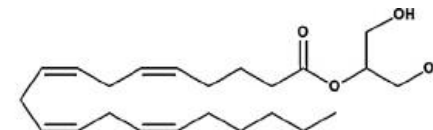
# LES CANNABINOIDES

## Endocannabis

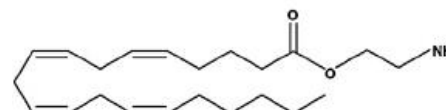
- => LIPIDES
- 
- Arachidonylethanolamide (*Anandamide*)
- 2 Arachidonoyl- glycérol (2-AG)
- non stockés dans des vésicules
- synthétisé sur demande



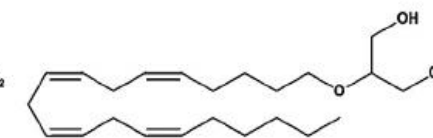
*N*-Arachidonylethanolamine (AEA)



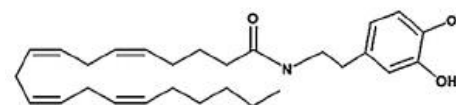
2-Arachidonoylglycerol (2-AG)



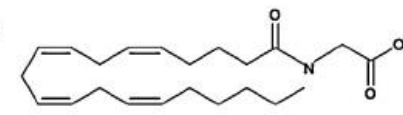
Virodhamine



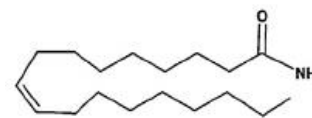
Noladin Ether (2-AGE)



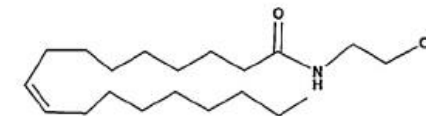
*N*-arachidonoyldopamine (NADA)



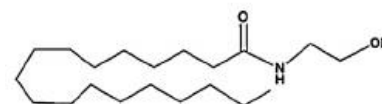
*N*-arachidonoylglycine (NAGly)



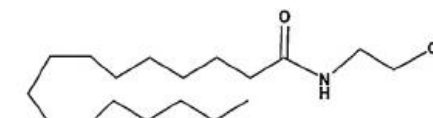
Oleamide (ODA)



Oleoylethanolamide (OEA)



Stearoylethanolamide (SEA)



Palmitoylethanolamide (PEA)

Prostaglandins & other lipids Mediators 102-103 (2013) 13 - 30

# LES CANNABINOIDES



## Anandamide

=> agoniste partiel pour CB1 et agoniste faible pour CB2

## 2-AG

=> agoniste total pour CB1 et CB2

## N-acylethanolamines (NAEs)

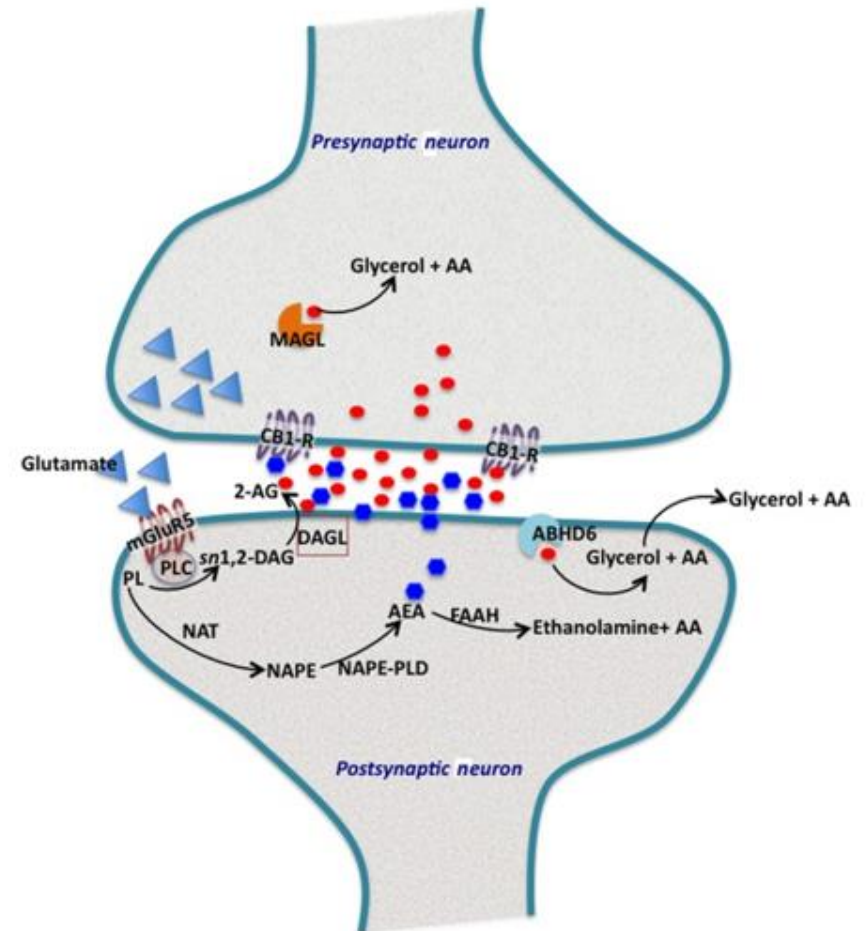
=> pas d'action sur les CB.

=> antidouleur, anti-inflammatoire, anorexigène, pro-apoptotique

=> action sur PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor (**PPAR- $\alpha$** ))

=> action sur Transient receptor potential vanilloid type 1 (**TRPV1**)

=> action sur G protein-coupled receptors (**GPR55**)



## Système endocannabinoïdes (SE) et pathologie

### □ Augmentation dans des pathologie neurologiques

- Dans l'hippocampe après excitotoxicité du glutamate
- Dans l'hypothalamus et le limbique après privation de nourriture
- Dans l'amygdale après de mauvais souvenir
- En cas d'attaque cérébrale
- Dans des modèles de maladies de Parkinson ou Alzheimer.  
(investigation post-mortem de patient Alzheimer => augmentation de l'expression des  $CB_{R2}$ )
- Dans un modèle animal de la Chorée de Huntington, les  $CB_{R1}$  disparaissent des ganglions de la base. (investigation post-mortem de patients Huntington => diminution de l'expression des  $CB_{R1}$ )
  
- Dans des modèles de souris obèse, on observe une augmentation de l'activité du SE dans l'hypothalamus et les adipocytes.

### Endocannabis => protection des neurones ?

*The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation.  
Vincenzo di Marzo and al. Nature Reviews, VOL 3, septembre 2004.*



## Système endocannabinoïdes (SE) et pathologie

- **Augmentation dans des pathologies cardiovasculaires et gastrointestinales**
  - Après infarctus
  - Après cirrhose hépatique
  - Dans des modèles animaux : inflammation de l'intestin, choléra, diarrhée
  
- **Augmentation dans les cancers**
  - Activation des récepteurs  $CB_{R1}$  et  $CB_{R2}$ 
    - Bloque la croissance des cellules tumorales
    - Induit une apoptose
    - Leucémie myéloïde aigue => surrexpression des  $CB_{R2}$

## Endocannabis => protection des systèmes ?

*The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation.  
Vincenzo di Marzo and al. Nature Reviews, VOL 3, septembre 2004.*

v82018



# LES CANNABINOIDES

Table 2 | **Therapeutic strategies from the endocannabinoid system\***

Strategy	Available	Routes of administration tested	Advantages	Disadvantages	Clinical trials complete?	Indications tested clinically or preclinically
CB <sub>1</sub> agonists	Yes	Oral, suppository	Wide range of applications	Psychotropic effects, tolerance	Yes	Nausea, Tourette's, Parkinson's disease, pain <sup>†</sup> , cachexia, MS, glaucoma, cancer, diarrhoea, stroke
CB <sub>2</sub> agonists	Yes	Oral	No psychotropic effect	Limited range of applications	No	Pain, gliomas, lymphomas, inflammation
Partial agonists	Yes	None	Unlikely development of tolerance	Limited efficacy	No	Pain
'Soft' agonists and agonists unable to cross the BBB	No	None tested	No psychotropic effect	Applications limited to 'peripheral disorders' <sup>‡</sup>	N/A	N/A
CB <sub>1</sub> antagonists	Yes	Oral	No psychotropic effect, very few side effects	Limited range of applications	Yes	Obesity, nicotine and alcohol dependence, ileus
Inhibitors of biosynthesis	No	None tested	No psychotropic effect, very few side effects	Limited range of applications	N/A	N/A
Inhibitors of inactivation	Yes	None	Higher selectivity, wide range of applications	Residual side effects	No	Pain, anxiety, diarrhoea, Parkinson's disease
Multi-target preparations and 'hybrid' agonists	Yes	Oral, mixed	Higher efficacy, low tolerance	Limited range of applications	Yes	Pain, spasticity in MS
Cannabinoid receptor-inactive cannabinoids	Yes	Oral	No psychotropic effect; very few side effects	Unknown mechanism of action	Yes	Pain, head injury, rheumatoid arthritis
<i>Cannabis</i> extracts	Yes	Sublingual spray	Toxicology well investigated	Initial side effects	Yes	Pain, spasticity in MS

\*See text for details and references. <sup>†</sup>'Pain' denotes chronic, neuropathic, inflammatory, MS-related and post-operative pain. <sup>‡</sup>'Peripheral disorders' denote those disorders that occur in peripheral organs or tissues as opposed to those developing in the central nervous system. BBB, blood-brain barrier; MS, multiple sclerosis and its animal model (allergic experimental encephalomyelitis); N/A, not applicable.

*The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation.*  
Vincenzo di Marzo and al. *Nature Reviews*, VOL 3, septembre 2004.

v52018

# LES CANNABINOIDES



- ✓ Régulation de la neurogenèse
- ✓ Régulation de la neurotransmission synaptique
- ✓ Régulation de l'activité de la dopamine
- ✓ Régulation de la plasticité neuronale pendant la période foetale, post natale et durant l'adolescence
- ✓ Gestion de l'oubli et filtrage de l'information
- ✓ Gestion de l'anxiété
- ✓ Gestion de l'humeur et des émotions
- ✓ Gestion de la mémoire, de l'apprentissage,
- ✓ Régulation de la température corporelle
- ✓ Gestion de l'appétit et du poids
- ✓ Rôle dans la dépression
- ✓ Régulation fonction cardiaque : fréquence, pression artériel
- ✓ Contrôle motricité
- ✓ Contrôle de la sécrétion de la prolactine et de la LH
- ✓ Contrôle de l'implantation de l'embryon in utéro
- ✓ Rôle important dans la construction de l'addiction envers différentes drogues (nicotine, opiacés, alcool, cocaïne, etc.)
- ✓ Rôle dans la rechute dans les cas d'addiction (héroïne, nicotine, amphétamine, cocaïne, etc.)

# LES CANNABINOIDES

## Homme de 40 ans amené aux urgences.

Perte de conscience.

Somnolent, diaphorétique, bradycarde (53 b/min), bradypnée, (8 r/min), myosis

Glycémie 8.0 mmol/L

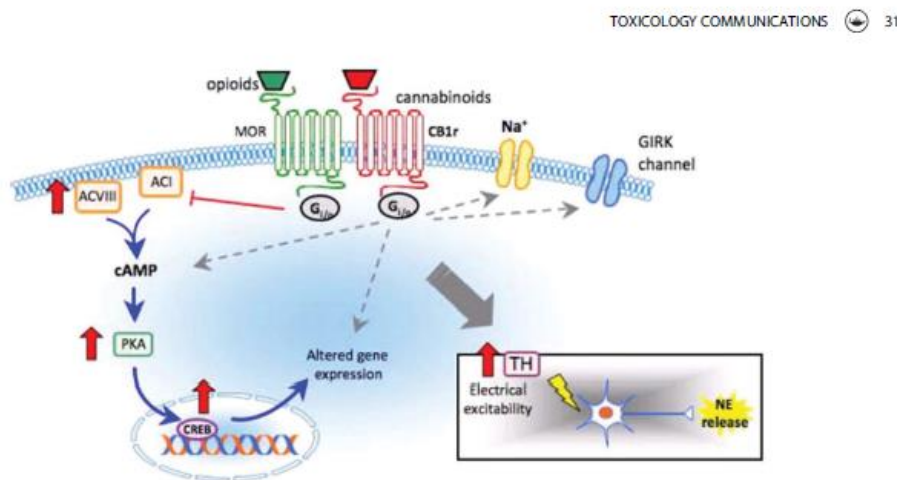
Nie la consommation de substances

Peau froide

⇒ Suspicion d'overdose d'opioïde . ⇒ **Naloxone. (2 fois)** ⇒ meilleure situation

⇒ Test rapide ⇒ présence d'un métabolite de la cocaïne (non confirmé par chromatographie)

⇒ Dosage sanguin par LC-MSMS d'un métabolite du cannabis : **THC-COOH = 226 µg/L.**

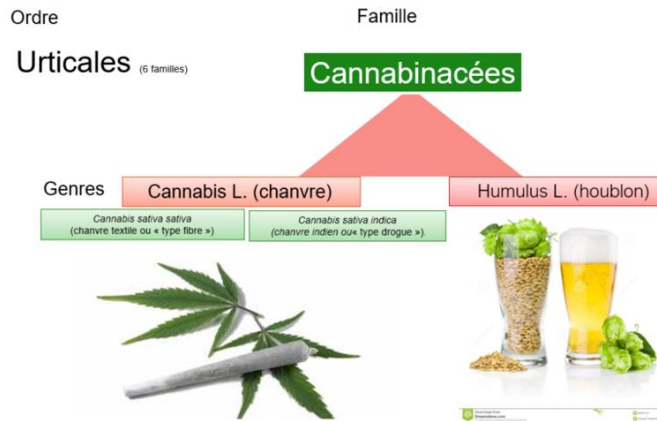


**Figure 1.** Synergistic interactions between the endocannabinoid and endogenous opioid systems in the central nervous system.

Cannabinoid and opioid administration has been shown to activate inhibitory G<sub>i</sub> proteins, which block adenylyl cyclase activity thus reducing cAMP. Additional effects include alteration of gene expression, cation membrane channel permeability, and monoamine synthesis. Abbreviations: ACI = adenylyl cyclase type I; ACVII = adenylyl cyclase type VII; cAMP = cyclic adenosine monophosphate; CREB = cAMP response element binding protein; CB1r = cannabinoid type 1 receptor; GIRK = G protein-coupled inwardly-rectifying potassium channel; MOR =  $\mu$ -opioid receptor; Na<sup>+</sup> = sodium channel; NE = norepinephrine; PKA = protein kinase-A; TH = tyrosine hydroxylase. (With permission, Scavone JL, Sterling RC, Van Bockstaele EJ. Cannabinoid and opioid interactions: implications for opiate dependence and withdrawal. *Neuroscience*. 2013;248:637–654.)

John R. Richards, Verena Schandera & Joshua W. Elder (2017) Treatment of acute cannabinoid overdose with naloxone infusion, *Toxicology Communications*, 1:1, 29-33, DOI

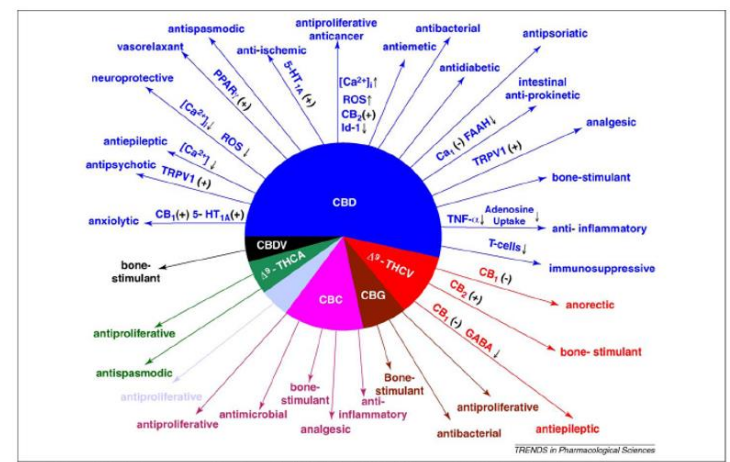
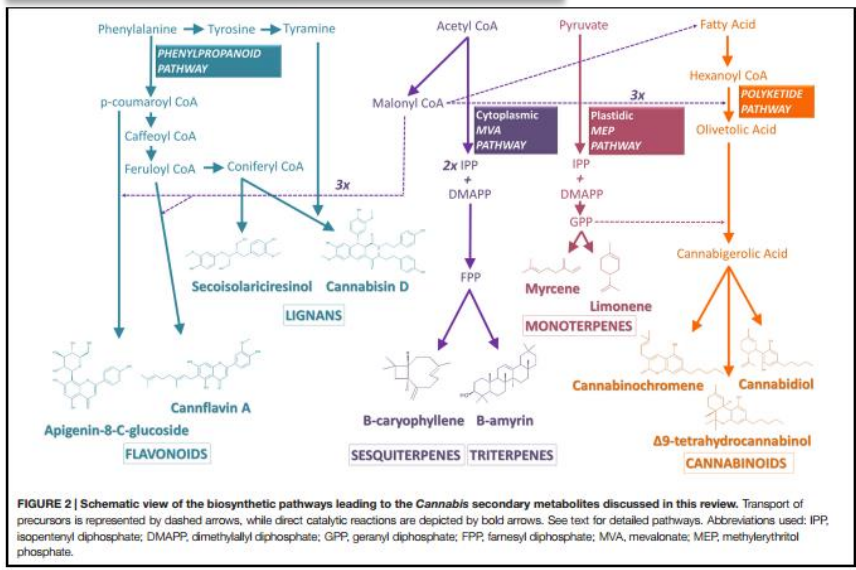
# LES CANNABINOÏDES



$\Delta^9$ -THC	: $\Delta^9$ -TetraHydroCannabinol
$\Delta^8$ -THC	: $\Delta^8$ -TetraHydroCannabinol
CBN	: cannabinoïl (métabolite du THC)
CBD	: cannabidiol
CBG	: cannabigérol
CBC	: cannabichromène
$\Delta^9$ -THCV	: $\Delta^9$ -TetraHydroCannabiVarine
CBV	: cannabivarine
CBDV	: cannabidivarine

CBND	: cannabindiol
CBE	: cannabielsion
CBL	: cannabicyclol
CBT	: cannabitrilol

## > 120 phytocannabinoïdes



# TAKE HOME MESSAGE

## LA DAMNATION DE FAUST

LÉGENDE DRAMATIQUE EN 4 PARTIES  
d'Hector BERLIOZ et Altaire GANDONNIERE

Musique de Hector BERLIOZ

4<sup>e</sup> PARTIE - Scène XV - ROMANCE

"D'amour l'ardente flamme"

MARGUERITE (mezzo-soprano)

Andante un poco lento (♩ = 50)

MARGUERITE

Andante un poco lento

PIANO

pp

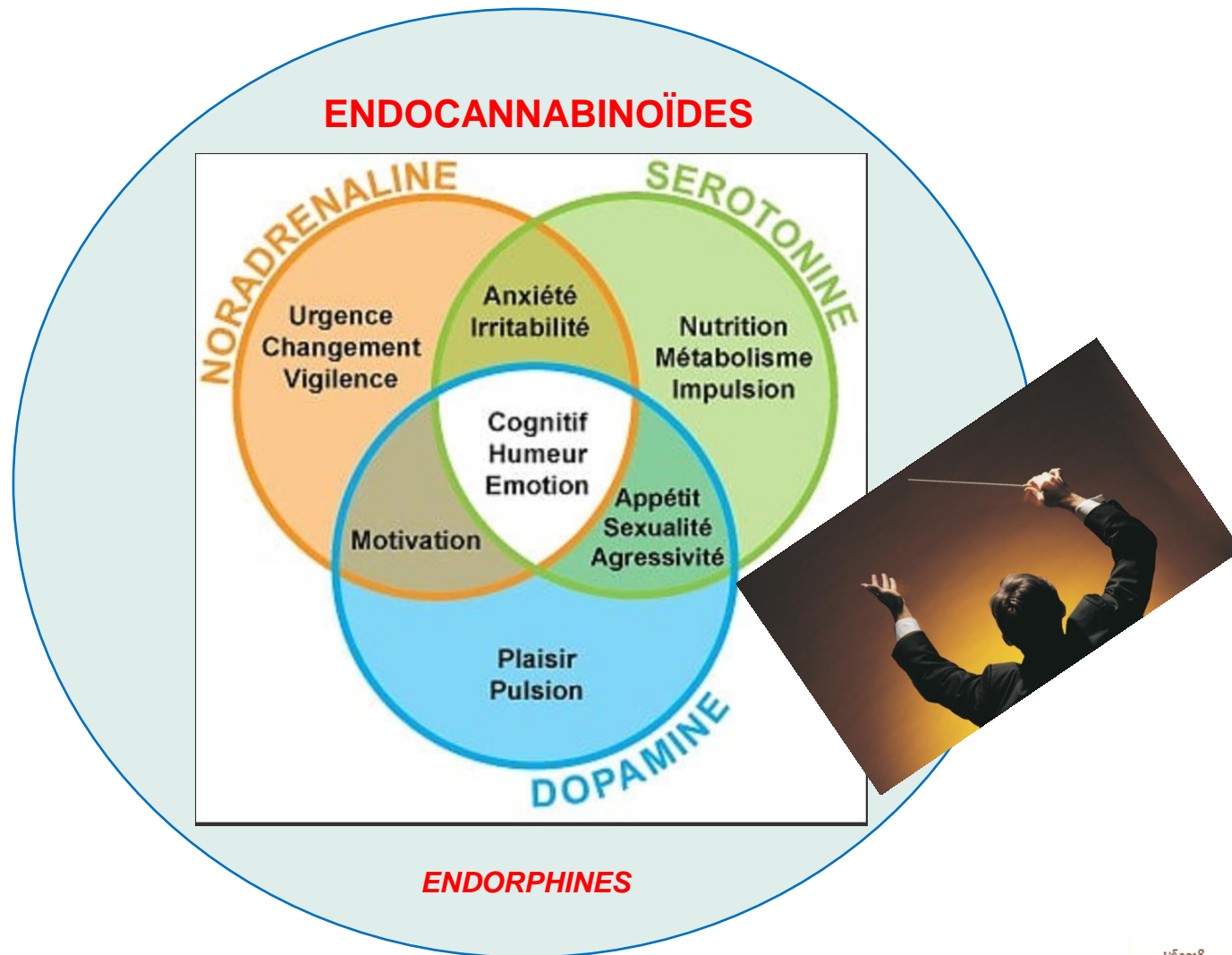
ppp rit.

♩ = Tempo

D'a -mour l'ar - den - te flam - me Gon -

© 2007 by PRIMA VOCE Editions PVX 0296

Tous droits réservés pour cette page





## INSTITUT CENTRAL DES HÔPITAUX (ICH)

Présentation de l'Institut Central des Hôpitaux

### Laboratoires

Contacts clientèle

Domaines d'activités

Prestations

Qualité

News Laboratoires

Histocytopathologie

Maladies infectieuses

Consultations médicales

Expertises médicales

Pharmacie

Service biomédical et achats

Stérilisation centrale

Caduceus Express

Publications, présentations à des congrès

Glossaire

DmWeb

### Vous souhaitez

Travailler à l'hôpital du Valais

Candidature spontanée | Offres d'emploi

Trouver un docteur, une unité, un département

Annuaire | Disciplines médicales

Obtenir un accès

Demande d'accès

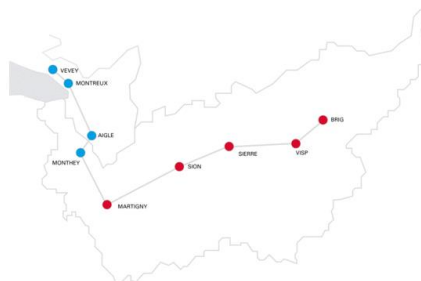
## Les laboratoires de l'Institut Central des Hôpitaux (ICH)

Les laboratoires de l'ICH réunissent dans une entité pluridisciplinaire des équipes spécialisées dans différents domaines du laboratoire, tels la Chimie Clinique, la Génétique, l'Hématologie, l'Immunologie, la Microbiologie, la Toxicologie forensique. Constitué en réseau, ils permettent d'assurer un service de qualité et de proximité.

Le réseau de laboratoires ICH offre une palette complète d'analyses et met à disposition des médecins les compétences médicales et médico-techniques de ses spécialistes FMH et FAMH. Le conseil médical offert permet une interprétation des résultats basée sur un dialogue entre professionnels de la santé.

### Sites

Le réseau de laboratoires ICH s'étend du Haut-Valais jusque dans le canton de Vaud. Il est organisé en 5 laboratoires régionaux répartis sur 10 sites.



### Contact

Réception  
027 603 47 00

Transport des échantillons  
084 860 36 03

### Caduceus Express

Liste par date

### Documents

Brochure de l'Institut Central des hôpitaux (ICH)

Institut Central des hôpitaux (ICH) - Répertoire des contacts

### Raccourcis

News Laboratoire

Accès au DmWeb

Demande d'accès DmWeb

Liste des analyses

Préanalytique

