

# FORMATION CANNABIS THERAPEUTIQUE A USAGE MEDICAL

René MAAREK

Addictologue

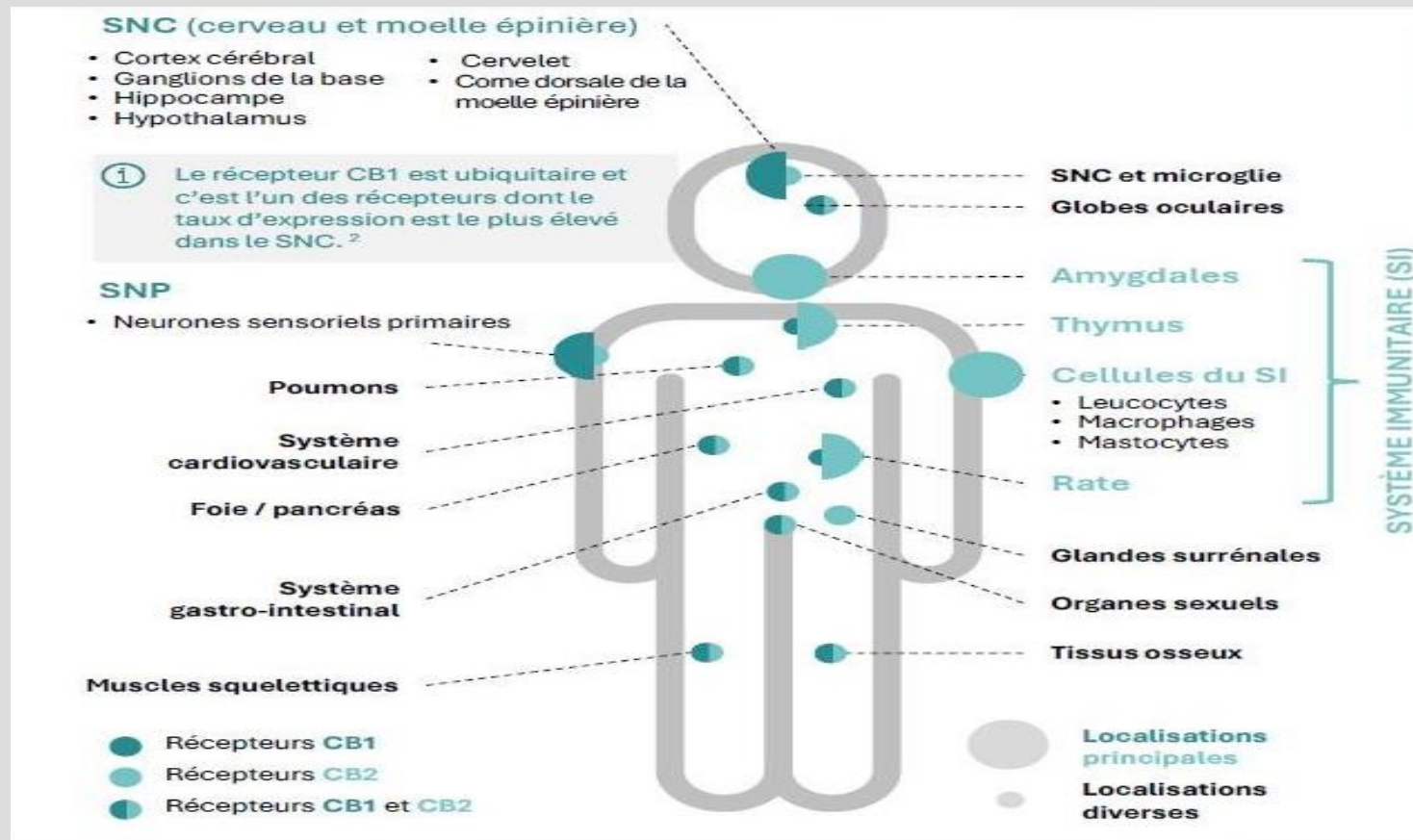
# LES RECEPTEURS CB

# LES RÉCEPTEURS CANNABINOÏDES

- Les récepteurs **CB1** et **CB2**, qui appartiennent à la grande famille des récepteurs couplés à une protéine G (RCPG), sont les **2 principaux récepteurs cannabinoïdes du SEC**.<sup>1-5</sup>
- Les récepteurs **CB1**, localisés principalement dans le cerveau, sont impliqués dans les **effets psychotropes et au niveau du système nociceptif**. Les récepteurs **CB2**, localisés principalement dans les organes / systèmes périphériques de l'organisme, sont impliqués dans les **effets immunomodulateurs** (régulation du système immunitaire) des cannabinoïdes et dans la modulation de l'inflammation intestinale.<sup>1,2,6</sup>

**i** Les RCPG sont des récepteurs à 7 domaines transmembranaires dont l'activité est modulée par la protéine inhibitrice Gi/Go.<sup>1,2</sup>

# LOCALISATION DES RÉCEPTEURS CB



# EFFETS DE L'ACTIVATION DES RÉCEPTEURS CBSUR L'ORGANISME



## En cas d'activation des récepteurs CB1

- ✓ Analgésie
- ✓ Sommeil
- ✓ Réduction de l'anxiété
- ✓ Augmentation de l'appétit
- ✓ Réduction des nausées
- ✓ Régulation cellulaire des fonctions du SNC (neurotransmission, signalisation cellulaire, inflammation, prolifération neuronale et gliale, différenciation, survie cellulaire et neuroprotection)
- ✓ Stéatose, fibrogénèse, résistance à l'insuline
- ✓ Hypotension, diminution de la contractilité myocardique
- ✓ ...

Endocannabinoïdes



## En cas d'activation des récepteurs CB2


- ✓ Régulation cellulaire des fonctions du SNC (neurogenèse, neuroprotection, modulation neuro-immunitaire)
- ✓ Modulation de la nociception, avec effet inflammatoire
- ✓ Anti-stéatose et anti-fibrogénèse\*
- ✓ Protection cardiaque
- ✓ Régulation de la densité minérale et de la résistance osseuse
- ✓ ...



# LES ENDOCANNABINOÏDES

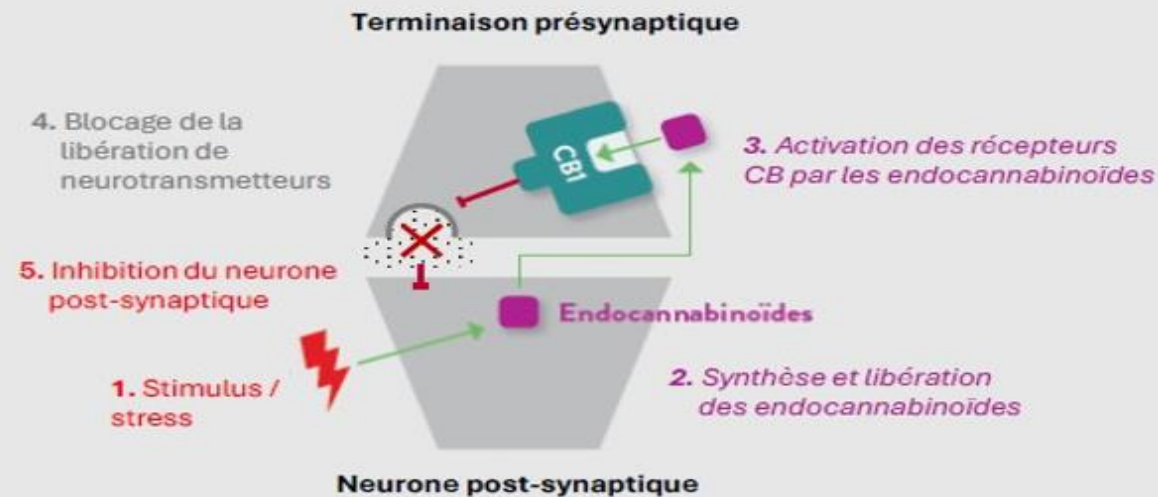
# LES ENDOCANNABINOÏDES

- **Les endocannabinoïdes** (cannabinoïdes endogènes) sont des **ligands naturels présents dans l'organisme** qui ont une forte affinité pour les récepteurs CB. Ils agissent comme des **messagers neuronaux** et sont ainsi considérés comme de véritables **neurotransmetteurs**. <sup>1,2</sup>
- Ce sont des **composés lipidiques hydrophobes** synthétisés « à la demande » par les neurones. <sup>1-3</sup>
- Leur nature lipidique explique qu'ils ne sont **pas stockés dans des vésicules synaptiques**, et qu'ils diffusent librement après leur production. <sup>1-4</sup>

 Les endocannabinoïdes se différencient sur ce point des neurotransmetteurs « classiques » qui sont eux stockés dans des vésicules synaptiques. <sup>2,4</sup>

# LES ENDOCANNABINOÏDES

Schéma de l'inhibition de l'activité d'une terminaison présynaptique par les endocannabinoïdes <sup>1</sup>



→ Les synapses cannabinoïdes sont des synapses non conventionnelles car les endocannabinoïdes transmettent un message à contre-courant de la transmission synaptique. <sup>1-5</sup>

C'est donc du fait d'une dépolariation d'un neurone post-synaptique à la suite de son activation, que les endocannabinoïdes sont synthétisés et libérés dans la fente synaptique et qu'ils vont jouer le rôle de **messager rétrograde**.

# LES ENDOCANNABINOÏDES

- L'AEA (N-arachidonoyléthanolamide ou anandamide) et le 2-AG (2-arachidonoylglycérol) sont les 2 principaux endocannabinoïdes étudiés.\* 1-5

## AFFINITÉ DES ENDOCANNABINOÏDES POUR 3 TYPES DE RÉCEPTEURS

### RÉCEPTEURS CB

L'AEA est un **agoniste partiel** du récepteur CB1 et le **2-AG** est un **agoniste entier** à la fois des récepteurs CB1 et CB2. 1,2,4,5

### RÉCEPTEURS TRPV1\*\*

L'AEA agit également sur d'autres récepteurs comme les **récepteurs vanilloïdes de type 1 (TRPV1)\*\*** tandis que le 2-AG est incapable de s'y fixer. 1-4,5

### RÉCEPTEURS PPAR\*\*\*

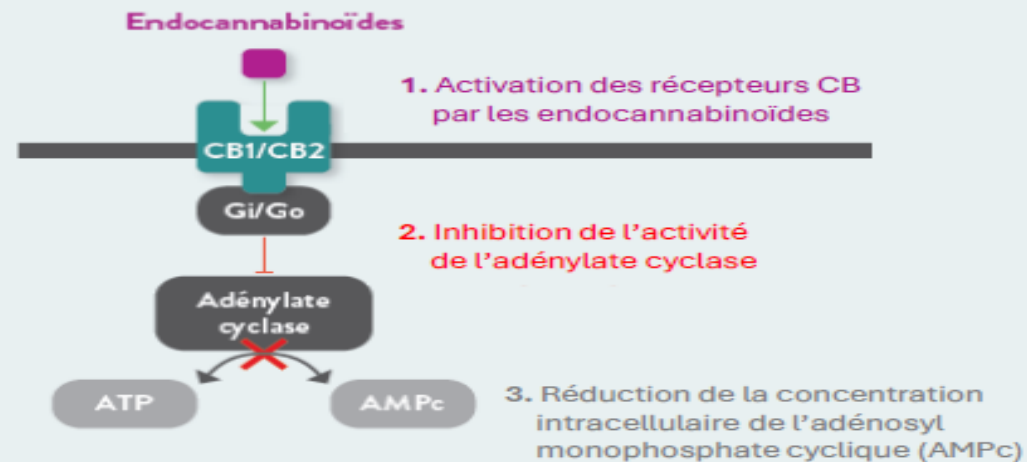
L'AEA et le **2-AG** activeraient également les récepteurs PPAR $\alpha$  et PPAR $\gamma$ \*\*\*. 1,4

**i** Les concentrations d'AEA dans le cerveau sont comparables à celles des neurotransmetteurs classiques (comme la sérotonine ou la dopamine). Les principales structures cérébrales de synthèse de l'AEA sont celles exprimant de fortes concentrations de récepteurs CB1. 1

# LES PRINCIPALES VOIES DE SIGNALISATION DES ENDOCANNABINOÏDES

# A-MODULATION DE L'ADÉNYLATE CYCLASE VIA L'ACTIVATION DE LA PROTÉINE G

Schéma de l'action des endocannabinoïdes sur la voie de l'adénylate cyclase <sup>1</sup>



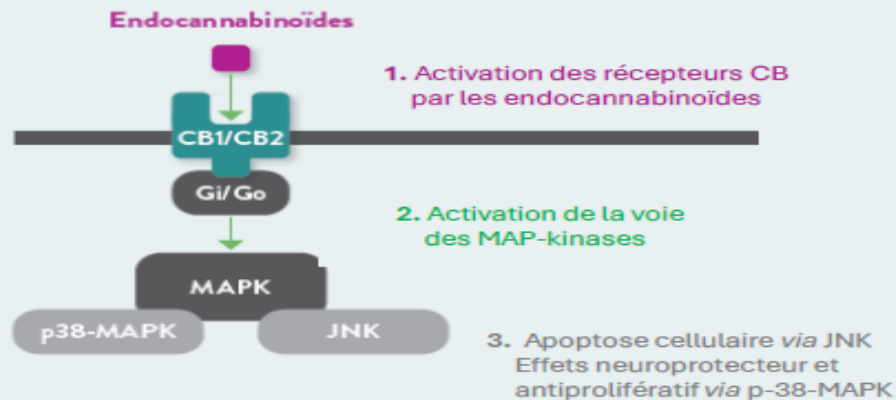
→ La libération des neurotransmetteurs est bloquée. <sup>1,2</sup>

Lorsque les endocannabinoïdes se lient à leurs récepteurs (1), les protéines Gi/Go activées inhibent le système de transduction de l'adénylate cyclase (2), enzyme responsable de la synthèse de l'adénosyl monophosphate cyclique (AMPc). <sup>1,2</sup>

La réduction de la concentration intracellulaire d'AMPc (3) bloque alors la libération des neurotransmetteurs. <sup>1,2</sup>

# B-ACTIVATION DE LA VOIE DES MAP-KINASES ET DES PROTÉINES DE LIAISON CREB VIA L'ACTIVATION DE LA PROTÉINE G

Schéma de l'action des endocannabinoïdes sur la voie MAP-kinases <sup>1,2</sup>



→ Cette voie module la prolifération et l'apoptose des cellules, et est essentielle dans le processus de neuroprotection et de l'inflammation. <sup>1,2</sup>

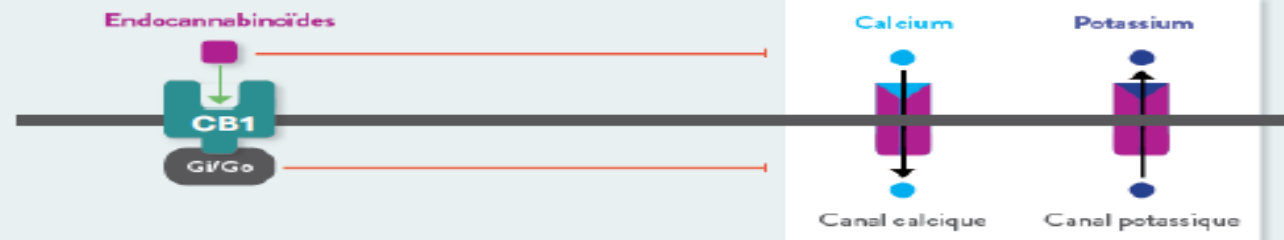
Lorsque les endocannabinoïdes se lient à leurs récepteurs (1), les protéines Gi/Go activées inhibent le système de transduction de l'adénylate cyclase. Cette inhibition est à l'origine des changements dans l'expression des gènes dépendant de la protéine de liaison CREB et des MAP-kinases (2), modulant l'activité de ces cellules (prolifération cellulaire, contrôle du cycle cellulaire, apoptose). <sup>1,5</sup>

Deux MAP-kinases sont activées par les endocannabinoïdes lors de stress cellulaires : la p38-MAPK et la JNK. L'activation de JNK conduit à une apoptose cellulaire, alors que celle de p38-MAPK a des effets neuroprotecteurs ainsi que des effets antiprolifératifs au niveau de cellules tumorales (3). <sup>2</sup>

# C-MODULATION DE LA PERMÉABILITÉ DE CERTAINS CANAUX IONIQUES

## Schéma de l'action des endocannabinoïdes sur la voie des canaux ioniques <sup>1</sup>

### 1. Modulation de la perméabilité des canaux ioniques via l'action directe des endocannabinoïdes



### 2. Modulation de la perméabilité des canaux ioniques via l'action indirecte des endocannabinoïdes et l'activation des protéines G

→ La neurotransmission est modulée via la régulation des flux de calcium et de potassium par les endocannabinoïdes. <sup>1,2,5</sup>

Les endocannabinoïdes peuvent inhiber directement les 2 familles de canaux ioniques calciques et potassiques (1). <sup>1,2</sup>

L'activation du récepteur CB1 par les endocannabinoïdes provoque également, par l'intermédiaire d'une protéine Gi/Go, une inhibition indirecte des canaux calciques et une activation indirecte de certains canaux potassiques (2). <sup>1,2</sup>

Les canaux ioniques interviennent dans la variation de la perméabilité membranaire pour le potassium et le calcium et dans le contrôle de la libération des neurotransmetteurs. <sup>1</sup>

# AUTRES VOIES DE SIGNALISATION

## RÉCEPTEURS TRPV1

- **L'AEA agit également sur d'autres récepteurs comme les récepteurs vanilloïdes de type 1 (TRPV1) qui sont des canaux cationiques non sélectifs de la famille des TRP.** <sup>1-3</sup>
- **En les activant, l'AEA peut intervenir comme modulateur de certaines voies de neurotransmission.** <sup>1</sup>
- **Les récepteurs TRPV1 sont en effet impliqués dans les phénomènes de détection des stimuli nociceptifs et dans la transduction de l'hyperalgésie inflammatoire et thermique.** <sup>1-3</sup>

## RÉCEPTEURS PPAR

- **L'AEA et le 2-AG activeraient également les PPAR $\alpha$  et PPAR $\gamma$ , des récepteurs nucléaires hormonaux qui sont exprimés dans le SNC et le SNP.** <sup>1,4</sup>
- **Leur principale fonction est de réguler la différenciation cellulaire et le métabolisme lipidique. L'activation des PPAR $\alpha$  et PPAR $\gamma$  induirait des effets analgésiques, neuroprotecteurs, anti-inflammatoires et métaboliques.** <sup>1</sup>

# LE POTENTIEL THÉRAPEUTIQUE DU SYSTÈME ENDOCANNABINOÏDES (SEC)

## EXEMPLE DE L'ACTION DES ENDOCANNABINOÏDES DANS LES TROUBLES DU SOMMEIL

- Le SEC joue un **rôle central dans la régulation du sommeil**, notamment *via* les **récepteurs CB1**, fortement exprimés dans les **régions cérébrales impliquées dans le cycle veille-sommeil**, comme l'hypothalamus et le tronc cérébral.<sup>9</sup>

### Endormissement

- L'AEA, en activant les récepteurs CB1, **favorise l'endormissement et réduit l'éveil**. Il interagit également avec l'adénosine, un neuromodulateur clé dans **l'induction du sommeil**.<sup>9</sup>
- L'oléamide, un autre lipide bioactif, agit par ailleurs en synergie avec l'AEA sur les récepteurs CB1 contribuant ainsi à **prolonger le sommeil**.<sup>2,9</sup>

### Sommeil lent (SWS)

- L'activation des récepteurs CB1 par l'AEA **favorise et augmente la durée du sommeil lent (SWS)** en réduisant la libération de neurotransmetteurs excitateurs comme le **glutamate et la noradrénaline** qui sont nécessaires à l'éveil et à la vigilance.<sup>9</sup>

## EXEMPLE DE L'ACTION DES ENDOCANNABINOÏDES DANS LES TROUBLES DU SOMMEIL

### Sommeil paradoxal (REM)

- Le tronc cérébral qui est inhibé pendant la phase de sommeil lent, s'active progressivement pendant le REM pour stimuler le thalamus et le cortex *via* les **voies cholinergiques ascendantes**. En modulant la libération de l'acétylcholine, l'AEA favorise ainsi la transition vers le sommeil paradoxal.<sup>9</sup>
- Tandis que l'activation des récepteurs CB1 favorise l'endormissement, le sommeil lent et le sommeil paradoxal, le blocage des récepteurs CB1 augmente, à l'inverse, l'éveil confirmant ainsi le **rôle physiologique du SEC dans le contrôle des états de sommeil et de vigilance**.<sup>2,9</sup>

CONCLUSION

Le système endocannabinoïde (SEC) est un ensemble de **voies de signalisation** présent dans tout l'organisme et qui joue un rôle essentiel dans l'**homéostasie générale**.

Il intervient dans la régulation des **systèmes nerveux central (SNC), périphérique (SNP) et immunitaire (SI)** et participe au contrôle d'autres systèmes comme celui de la sérotonine. <sup>1</sup>

Ce réseau, découvert dans les années 90, est constitué :

- **des récepteurs cannabinoïdes (CB)**, dont les 2 principaux sont CB1 et CB2,
- **des endocannabinoïdes** dont les 2 principaux sont l'AEA (N-arachidonoyléthanolamide ou anandamide) et le 2-AG (2-arachidonoylglycérol) et
- **des enzymes de synthèse, de transport et de dégradation** des endocannabinoïdes, qui régulent leur concentration et permettent de contrôler la transmission des signaux et des informations entre les cellules. <sup>1-4</sup>

Grâce à son rôle clé dans la modulation de nombreux processus **physiologiques et physiopathologiques**, le **SEC** représente un **potentiel thérapeutique prometteur**, ouvrant de nouvelles perspectives thérapeutiques, notamment dans les douleurs chroniques.