

Année: 2023

Thèse N°:057

**LE SYSTÈME ENDOCANNABINOÏDE :
SES AGONISTES ET LIENS AVEC CERTAINES
PATHOLOGIES HUMAINES**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Monsieur Soufiane ABOUCHOUKRE

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Marijuana; Cannabis médical; Système endocannabinoïde;
Pathologies

Membres du Jury :

Monsieur Yassir BOUSLIMAN

Professeur de Toxicologie

Président du jury

Monsieur Rachid EL JAUDI

Professeur de Toxicologie

Directeur de thèse

Madame Mouna OUADGHIRI

Professeur de Microbiologie et Biologie

Juge

Monsieur Tarik AANNIZ

Professeur de Microbiologie et Biologie Moléculaire

Juge

Monsieur Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَقُلْ اَعْمَلُوا فَسَيَرَى اللَّهُ عَمَلَكُمْ
وَرَسُولُهُ وَالْمُؤْمِنُونَ وَسَتُرَدُّونَ اِلَى
عَالَمِ الْغَيْبِ وَالشَّهَادَةِ فَيُنَبِّئُكُمْ
بِمَا كُنْتُمْ تَعْمَلُونَ

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Royaume du Maroc

Université Mohammed V – RABAT
Faculté de Médecine et de Pharmacie



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس – الرباط
كلية الطب والصيدلة

DOYENS HONORAIRES :

1962 _ 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 _ 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 _ 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 _ 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 _ 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 _ 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 _ 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI
2013 _ 2022: Professeur Mohamed ADNAOUI

ORGANISATION DECANALE :

- *Doyen*

Professeur Brahim LEKEHAL

- *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines*

Professeur Amal THIMOU

- *Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*

Professeur Taoufiq DAKKA

- *Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*

Professeur Younes RAHALI

- *Secrétaire Général*

Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

- *Chef du Service des Affaires Administratives*

Mr. Abdellah KHALED

- *Chef du Service des Affaires Etudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

- *Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*

Mr. Najib MOUNIR

- *Chef du service des Finances*

Mr. Rachid BENNIS

- *Chef du Service Informatique*

Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha

Médecine Interne

Gynécologie -Obstétrique

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. SOULAYMANI Rachida

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers Rabat
Pharmacologie Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat
Pharmacologie- Dir. Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUADA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. SENOUCI Karima

Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – Directeur du CHIS Rabat
Immunologie
Chirurgie pédiatrique
Chirurgie Générale
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V Rabat*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER-RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique <i><u>Directeur Hôp. d'Enfants Rabat</u></i>
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie -
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale <i><u>Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat</u></i>
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique – <i><u>Doyen de la FMPR</u></i>
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBABH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUIJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale [Directeur de l' ERPLM](#)

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie orthopédie [Directeur HM Avicenne-Marrakech](#)
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie

Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. ZERAIDI Najia

Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Hématologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine

Réanimation Médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice

Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation Médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-Chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MSSROURI Rahal

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp. des Spécialités Rabat*
 Anesthésie Réanimation *Directeur de la Clinique Royale*
 Anatomie *Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid*
 Biochimie-Chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-Entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Mars 2010

Pr. FILALI Karim*
Pr. CHEMSI Mohamed*

Anesthésie-Réanimation *Directeur ERSSM*
Médecine Aéronautique

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Physiologie
Microbiologie
Biochimie- Chimie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad

Pharmacologie *Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie

Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie <i>Président de la Ligue N. de L. contre les M. CV</i>
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM* Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir* Toxicologie

JUIN 2013

Pr. BENALI Bennaceur Médecine du Travail

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah Chirurgie Thoracique
Pr. BENCHAKROUN Mohammed* Traumatologie- Orthopédie
Pr. BOUCHIKH Mohammed Chirurgie Thoracique
Pr. EL KABBAJ Driss* Néphrologie
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira* Biochimie-Chimie
Pr. HARDIZI Houyam Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pr. HASSANI Amale* Pédiatrie
Pr. HERRAK Laila Pneumologie
Pr. JEAIDI Anass* Hématologie Biologique
Pr. KOUACH Jaouad* Gynécologie-Obstétrique
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Pr. SEKKACH Youssef* Médecine Interne
Pr. TAZI MOUKHA Zakia Gynécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid* Pédiatrie
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila Médecine Légale
Pr. BEKKALI Hicham* Anesthésie-Réanimation
Pr. BOUABDELLAH Mounya Biochimie-Chimie
Pr. DERRAJI Soufiane* Pharmacie Clinique
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali Anatomie
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim* Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MARJANY Mohammed* Radiothérapie
Pr. FEJJAL Nawfal Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. JAHIDI Mohamed* OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
Pr. LAKHAL Zouhair* Cardiologie
Pr. OUDGHIRI NEZHA Anesthésie-Réanimation
Pr. RAMI Mohamed Chirurgie pédiatrique
Pr. SABIR Maria Psychiatrie
Pr. SBAI IDRISSE Karim* Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem Dermatologie
Pr. TAHIRI Latifa Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Oto-Rhino-Laryngologie

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal*
Pr. CHAFRY Bouchaib*
Pr. CHAHDI Hafsa*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI Amal*
Pr. DOGHMI Nawfal*
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham*
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
Pr. EL KAOUI Hakim*
Pr. EL WALI Abderrahman*
Pr. EN-NAFAA Issam*
Pr. HAMAMA Jalal*
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal*
Pr. JIRA Mohamed*
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham*
Pr. MAHFOUD Tarik*
Pr. MEZIANE Mohammed*
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
Pr. MOUZARI Yassine*
Pr. NAOUI Hafida*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUEH SAAD*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie Pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Oto-Rhino-Laryngologie
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

NOVEMBRE 2020

Pr. LALYA ISSAM*

Radiothérapie

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Naoual*	Médecine Interne
Pr. EL QATNI Mohamed*	Médecine Interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem*	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine Interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique (<i>mis en disponibilité</i>)
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 20/02/2023

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives
FMPR

Le Doyen



Dédicaces

Allah, le tout Puissant

Louange au Dieu fort et puissant, qui ne connaît pas l'ombre de la variation.
Je te remercie de m'avoir enseigné à travers cette aventure la confiance et la
foi en tes bontés renouvelées sans cesse dans ma vie. À toi seul reviennent
l'honneur, la louange et la gloire pour toujours et à jamais. Amen.

À ma merveilleuse Maman, EL GHAZOUANI Fatima

À ma mère bien-aimée, c'est avec une profonde gratitude et un grand amour que je te dédie ce document de
thèse. Ton soutien indéfectible, tes conseils et tes encouragements ont été les fondements de ma réussite.
Qu'Allah vous bénisse de son infinie miséricorde et vous comble de ses bienfaits. Comme le dit Allah dans le

Coran

" وَوَصَّيْنَا الْإِنْسَانَ بِوَالِدَيْهِ إِحْسَانًا حَمَلَتْهُ أُمُّهُ كُرْهًا وَوَضَعَتْهُ كُرْهًا وَحَمْلُهُ وَفِصْلُهُ ثَلَاثُونَ شَهْرًا "

Qu'Allah vous accorde une vie longue et saine, remplie de bonheur et de satisfaction. Je prie pour que je
puisse toujours vous rendre fiers et être une source de réconfort et de joie pour vous. Avec amour et
gratitude,

À mon merveilleux Papa, ABOUCHOUKRE Mohamed

A mon père bien-aimé, tu as été un pilier de force, de conseil et d'inspiration tout au long de mon parcours
universitaire.

Ton soutien et tes encouragements inébranlables ont été pour moi une source de motivation pour poursuivre
mes rêves et atteindre les étoiles.

Je te dédie cette thèse en témoignage de ma gratitude pour tout ce que tu as fait pour moi. Qu'Allah vous
bénisse par la santé, le bonheur et la réussite dans cette vie et dans l'au-delà.

Qu'Allah vous récompense avec bonté.

" وَقُلْ رَبِّي أَرْحَمُهُمَا كَمَا رَبَّيَانِي صَغِيرًا "

A ma grand-mère AHOUZI Khadija

A ma tante EL GHAZOUANI Sultana

Je vous dédie cette thèse avec tout mon amour et ma gratitude. Votre soutien, vos encouragements et
votre amour indéfectibles ont été les piliers de ma force tout au long de ce parcours. Vos conseils
avisés, votre orientation et votre inspiration ont contribué à faire de moi la personne que je suis
aujourd'hui. Merci d'avoir toujours cru en moi, même lorsque je doutais de moi-même. Merci pour
votre patience, votre compréhension et vos sacrifices. J'ai vraiment de la chance de vous avoir tous les
deux dans ma vie et je chéris les souvenirs que nous avons partagés ensemble. Cette thèse représente
non seulement mon travail acharné et mon dévouement, mais aussi l'amour et le soutien que vous
m'avez apportés. J'espère que cette réalisation vous donnera le sourire et remplira vos cœurs de fierté.

*A ma chère sœur ABOUCHOUKRE Siham
A mon cher Frère ABOUCHOUKRE Ismail*

À mon frère et à ma sœur les plus chers, je vous dédie cette thèse avec tout mon amour et toute ma gratitude. Votre soutien indéfectible, vos encouragements et votre inspiration ont été une source constante de force tout au long de mon parcours universitaire. Votre foi en moi m'a aidé à surmonter tous les obstacles et défis auxquels j'ai été confronté. J'espère que cette thèse témoignera de la force du travail, du dévouement et de la persévérance, et qu'elle vous incitera à poursuivre vos rêves avec passion et détermination. Merci d'être mes frères et sœurs, mes confidents et mes meilleurs amis. Je vous suis à jamais reconnaissant pour votre amour et votre soutien.

A tous mes amis

À mes chers amis, je suis reconnaissant pour votre soutien et vos encouragements sans faille tout au long de mon parcours universitaire. Vos paroles de sagesse, de motivation et d'humour ont rendu cette expérience beaucoup plus agréable. Alors que j'achève cette thèse, je vous la dédie. Vous avez été ma caisse de résonance et ma source d'inspiration. Je ne saurais trop vous remercier de faire partie de ma vie et de m'avoir aidée à franchir cette étape. Je me réjouis à l'idée de vivre de nombreuses autres aventures avec vous à l'avenir, et j'espère que cette dédicace sera un petit témoignage de ma reconnaissance pour tout ce que vous faites.

A tous les Apirriens et les Apirriennes

C'est avec grand plaisir que je dédie ma thèse à l'unité et à l'association familiale que nous partageons au sein de l'APIRR. En tant qu'internes, nous avons travaillé sans relâche pour approfondir nos connaissances et nos compétences, et c'est grâce à nos expériences partagées et à notre soutien mutuel que nous avons pu réussir.

Je suis reconnaissant de la camaraderie et des encouragements que j'ai reçus de votre part, qui m'ont permis de m'épanouir tant sur le plan personnel que professionnel. Cette association m'a fourni des ressources inestimables et un sens de la communauté qui a rendu mon parcours de pharmacien interne encore plus gratifiant.

Je dédie ma thèse à l'APIRR et à ses membres, alors que nous continuons à travailler ensemble vers un objectif commun d'excellence dans la pratique de la pharmacie. Puisseons-nous toujours nous efforcer d'atteindre l'unité et le sentiment d'appartenance au sein de notre association familiale.



Remerciements

À notre Maître et Président du jury de thèse Monsieur BOUSLIMAN Yassir

Professeur de Toxicologie.

Nous sommes extrêmement reconnaissants et fiers que vous ayez accepté d'être parmi nos juges et de présider le jury de notre thèse, et nous tenons à vous remercier chaleureusement pour votre confiance en nous. Votre compétence indéniable, vos qualités humaines et professionnelles, votre compréhension envers les étudiants, votre charisme et votre parcours remarquable font de vous un grand professeur que nous respectons et admirons profondément. Nous espérons que vous trouverez dans ce travail, cher professeur, le témoignage et l'expression de notre gratitude sincère et profondément ressentie.

À notre Maître et Rapporteur de thèse Monsieur ELJAOUDI Rachid

Professeur de Toxicologie.

Je tiens à exprimer ma gratitude pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant d'être le rapporteur de ma thèse. Vos précieuses instructions, conseils avisés, écoute et compétences ont été indispensables à l'élaboration de ce travail. Votre gentillesse et bienveillance m'ont encouragé à donner le meilleur de moi-même. Malgré vos nombreuses obligations professionnelles, vous m'avez toujours accueilli avec sympathie, sourire et charisme. Je souhaite exprimer ma profonde appréciation et mes sincères remerciements dans ce travail.

À notre Maître et juge de thèse Monsieur EL HARTI Jaouad

Professeur de Chimie Thérapeutique

Je suis ravi de vous compter parmi les membres du jury de ma thèse. J'ai eu la chance de bénéficier de votre expertise et de votre savoir, et je suis très reconnaissant pour cela. C'est donc avec grand plaisir que je profite de cette occasion pour vous témoigner, cher professeur, toute mon estime et mon profond respect à travers ce travail

À notre Maître et juge de thèse Madame OUADGHIRI Mouna

Professeur de Microbiologie et Biologie

Je suis extrêmement honoré de votre participation en tant que membre du jury de ma thèse. Je tiens à vous remercier chaleureusement pour le temps que vous avez consacré à évaluer ce travail, malgré vos nombreuses obligations. Permettez-moi donc de vous exprimer, chère professeur, ma profonde gratitude et mes sentiments respectueux à travers ce travail.

À notre Maître et juge de thèse Monsieur AANNIZ Tarik

Professeur de Microbiologie et Biologie Moléculaire

Je souhaiterais exprimer ma profonde gratitude envers vous, chère Professeur, pour avoir pris le temps, malgré vos nombreuses tâches, d'évaluer notre travail avec votre regard bienveillant et éclairé. Je vous suis infiniment reconnaissant d'avoir accordé à notre travail cet honneur. Veuillez trouver en ce modeste travail, cher Professeur, une marque de ma grande estime et de ma sincère reconnaissance pour votre précieux soutien.



Liste des abréviations

ABREVIATIONS

% :Pourcentage

11-COOH-THC :11-carboxy-tétrahydrocannabinol

11-OH-THC :11-hydroxy-tétrahydrocannabinol

2-AG :2-arachidonoylglycerol

5-HT :*5-hydroxytryptamine*

7-OH-CBD :7-hydroxy cannabidiol

AAE1 :Enzyme 1 d'activation des acyles

ABDH6 : Domaine contenant alpha/bêta-hydrolase 6

ADH :Alcool déshydrogénase

AEA :N-arachidonoyl éthanolamine

AMPc :Adénosine monophosphate cyclique

APG IV :Angiosperm Phylogenie Group IV

Apt :Prényltransférase aromatique transmembranaire

C. sativa :Cannabis sativa

CBC :Cannabichromène

CBCA : Acide cannabichroménique

CBCAS :Acide cannabichroménique synthase

CBD :Cannabidiol

CBDA :Acide cannabidiolique

CBDAS :Acide cannabidiolique synthase

CBDV :Cannabidivarine

CBDVA :Acide cannabidivarique

CBE :Cannabielsoin

CBG :Cannabigerol

CBGA :Acide cannabigérolique

CBGAS :Acide cannabigérolique synthase

CBL :Cannabicyclol

CBN :Cannabinol
CBND :Cannabinodiol
CBT :Cannabitriol
CINV :Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie
COX- 2 :Cyclooxygénase-2
CRIP1a/b: Protéine d'interaction avec les récepteurs cannabinoïdes 1a/b
CsaPT4 :Cannabis sativa aromatic prenyltransferase 4
CUPID: Utilisation de cannabinoïdes dans les maladies cérébrales inflammatoires progressives
CYP 450 :Cytochrome P450
CYP2C19 :Cytochrome P2C19
CYP2C9 :Cytochrome P2C9
CYP3A4 :Cytochrome P3A4
DAG :Diacylglycérol
DCA :Acide daurichroménique
DCAS :Acide daurichroménique synthase
DMAPP :Dimethylallyl diphosphate
eCBs :Cannabinoïdes endogènes-endocannabinoïde
EGF :Facteur de croissance épidermique
EMA :Agence européenne des médicament
ERK1/2 : Kinase régulée par le signal extracellulaire 1/2
FAAH :Hydrolase des amides d'acides gras
FAD :Flavine adénine dinucléotide
FAK :Kinase d'adhésion focale
FDA : Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux
FPP :Farnesyl diphosphate
G3P :Glycéraldéhyde-3-phosphate
GA :Acide grifolique
GABA :Acide gammaaminobutyrique
GIRK :Canaux potassiques à rectification interne
GPP :Geranyl diphosphate

GPR55 :Récepteur 55 couplé à la protéine G
GSK-3 :Glycogène synthase kinase 3
H2O2 :Peroxyde d'hydrogène
HDL :Lipoprotéines de haute densité
HPL :Hydroperoxyde lyase
IFN :Interferon
IPP :Isopentenyl diphosphate
J.-C :Jesus christ
JNK :Kinases c-Jun N-terminales
Ki :*Constante d'inhibition*
LOX :Lipoxygénase
MAP :Protéines activées par des agents mitogènes
MAPK :Protéines activées par des agents mitogènes kinase
MEP :Méthylerythritol 4-phosphate
Mono-TPS :Monoterpène synthase
NAPE :N-arachidonoyl phosphatidyl éthanaminepar
NAPEPLD :NAPE phospholipase D
NFAT :Facteur nucléaire des cellules T activées
NREM :Mouvements oculaires non rapides
O2 :Oxygène moléculaire
OA :Acide olivétolique
OAC :Acide livetolique cyclase
OLS :Olivetol synthase
ORS :Acide orselinique synthase
oxLDL :Lipoprotéines de basse densité oxydées
Pr :Prényle
RCPG :Récepteurs couplés aux protéines G
RdPT1 :R. dauricum prenyltransferase 1
REM :Mouvements oculaires rapides
ROCK :Protéine kinase RhoA/Rho-associée

SC :Chaîne latérale

SCE :Système endocannabinoïde

Sesqui-TPS :Sesquiterpène synthase

SGIP1 :**Protéine** 1 d'interaction avec le récepteur du facteur de croissance lié à l'homologie src 3-domaine 2-like (endophilin)

shRNA :Petits Acide ribonucleique en épingle à cheveux

SIDA :Syndrome d'immunodéficience acquise

siRNA :Petits Acide ribonucleique interfèrent

SNC :Système nerveux central

TAC :Constriction aortique transverse

TGF :Facteur de croissance transformant

THCA :Acide tétrahydrocannabinolique

THCAS :Tetrahydrocannabinolic acid synthase

THCV :Tétrahydrocannabivarine

TIMP-1 :Inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases matricielles

TMZ :Temozolomide

TNF :Facteur de nécrose tumorale

TPS :Synthèse des terpènes

TRPV1 :Récepteurs transitoires du potentiel vanilloïde de type 1

UV :Ultraviolets

$\Delta 8$ -THC : $\Delta 8$ -tétrahydrocannabinol

$\Delta 9$ -THC : $\Delta 9$ -tétrahydrocannabinol.

$\Delta 9$ -THCA :Acide $\Delta 9$ -tétrahydrocannabinolique

$\Delta 9$ -THCAS :Acide $\Delta 9$ -tétrahydrocannabinolique synthase



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1- LE CANNABIDIOL ET LE SYSTEME ENDOCANNABINOÏDE	4
FIGURE 2-LOCALISATION DES RECEPTEURS ENDOCANNABINOÏDES	9
FIGURE 3-DIFFERENTS TYPES DE CANNABINOÏDES.....	10
FIGURE 4-STRUCTURES CHIMIQUES DU Δ^9 (-)-THC (A), DES ENDOCANNABINOÏDES (ENDOCB).....	11
FIGURE 5- PRINCIPALES VOIES DE BIOSYNTHESE ET DE DEGRADATION DE L'ANANDAMIDE ET DU 2-ARACHIDONOYLGLYCEROL.....	13
FIGURE 6-VUE D'ENSEMBLE DU SYSTEME CANNABINOÏDE ENDOGENE	15
FIGURE 7-ÂGE DU DEBUT DE L'UTILISATION DU CANNABIS COMME MEDICAMENT	24
FIGURE 8-NOMBRE DE PUBLICATIONS RELATIVES AU CANNABIS AU COURS DES 50 DERNIERES ANNEES	26
FIGURE 9-BREF HISTORIQUE DE LA RECHERCHE SUR LES CANNABINOÏDES	28
FIGURE 10-PLANCHE BOTANIQUE DE CANNABIS. SATIVA L.....	32
FIGURE 11- PHOTOGRAPHIE MICROSCOPIQUE DE TRICHOMES DE FEUILLES DE C. SATIVA	33
FIGURE 12- UN RESUME DE LA CLASSIFICATION, DE LA STRUCTURE, DE LA DISTRIBUTION, DU MOMENT DE DEVELOPPEMENT ET DE LA DUREE DE VIE DES TRICHOMES DE CANNABIS.	33
FIGURE 13-APERÇU DES CANNABINOÏDES DERIVES D'UN SQUELETTE ORCINOÏDE, VARINOÏDE, OLIVETOÏDE OU BIBENZYL/ARALKYLE.....	35
FIGURE 14-DISTRIBUTION SUBCELLULAIRE PROPOSEE DES ENZYMES CATALYSANT LA BIOSYNTHESE DES PHYTOCANNABINOÏDES CHEZ CANNABIS SATIVA (A GAUCHE) ET RHODODENDRON DAURICUM (A DROITE).	39
FIGURE 15- CHROMATOGRAMME EN PHASE GAZEUSE EQUIPE D'UNE SPECTROMETRIE DE MASSE (GC-MS) DE L'EXTRAIT DE TERPENES DE CANNABIS (BUTANOL) PROVENANT DU TISSU FLORAL DE CANNABIS SATIVA L. (A) ET DES CHEMOVARS DE TERPENES PREDOMINANTS (B).	43
FIGURE 16-LA VOIE DE BIOSYNTHESE DES TERPENES DANS LE CANNABIS	45
FIGURE 17-PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DU Δ^9 -TETRAHYDROCANNABINOL (THC)	47
FIGURE 18-CLASSES STRUCTURELLES DE CANNABINOÏDES SYNTHETIQUES.....	56

FIGURE 19-APPLICATIONS THERAPEUTIQUES POTENTIELLES DES CANNABINOÏDES	63
FIGURE 20- STRUCTURES DES CANNABINOÏDES	87
FIGURE 21-FORMULATIONS A BASE DE CANNABINOÏDES	88



Sommaire

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1: LE SYSTEME ENDOCANNABINOÏDE	3
1. DEFINITION	4
2. HISTORIQUE.....	5
3. LES RÉCEPTEURS CANNABINOÏDES	7
3.1 Les récepteurs CB1 et CB2.....	7
3.2 Autres récepteurs cannabinoïdes putatifs.....	8
4. LES LIGANDS	10
4.1 Les ligands endogènes	10
4.1.1 Synthèse des cannabinoïdes endogènes.....	12
4.1.2 Transport des cannabinoïdes endogènes:	14
4.1.3 Dégradation des cannabinoïdes endogènes	15
4.2 Les ligands exogènes naturels.....	16
4.2.1 La plante cannabis sativa.....	16
4.2.1.1 Définition	16
4.2.1.2 Historique et origine de la plante	17
4.2.1.3 Présentation du cannabis	29
4.2.1.4 La classification	30
4.2.1.5 Description botanique du Cannabis.....	31
4.2.1.5.1 Caractéristiques macroscopiques	31
4.2.1.5.2 Caractéristiques microscopiques.....	33
4.2.1.6 Les principes actifs de C. Sativa	34
4.2.1.6.1 Les phytocannabinoïdes.....	34
a. Définition	34
b. Sites de biosynthèse des phytocannabinoïdes et leurs rôles fonctionnels.....	36
c. Biosynthèse des cannabinoïdes dans le Cannabis sativa	38
d. Biosynthèse et production biotechnologique des cannabinoïdes	41
4.2.1.6.2 Les terpènes	41
a. Définition	41
b. Biosynthèse des terpènes dans le cannabis	42
4.2.1.6.3 Monoterpènes du cannabis	46

4.2.1.6.4 Sesquiterpènes du cannabis	46
4.2.2 La pharmacocinétique et la pharmacodynamique des cannabinoïdes	47
4.2.2.1 Absorption.....	47
4.2.2.2 Distribution	49
4.2.2.3 Métabolisme.....	49
4.2.2.4 Élimination.....	50
4.2.2.5 Interactions potentielles	50
4.2.2.6 Pharmacodynamique	52
4.3 Les cannabinoïdes de synthèse	54
5. SIGNALISATION	58
6. MODULATION ALLOSTÉRIQUE	59
7. MULTIMÉRISATION ET PROTÉINES INTERAGISSANT AVEC LES RÉCEPTEURS CANNABINOÏDES	60
CHAPITRE 2: LE SYSTEME ENDOCANNABINOÏDE ET PATHOLOGIES HUMAINES.....	61
1. APPETIT ET DEPENSE ENERGETIQUE	63
2. INFLAMMATION.....	65
3. CANCER.....	66
4. LES VOMISSEMENTS.....	67
5. LA DOULEUR	68
6. LA SCLEROSE EN PLAQUES	69
7. MALADIES NEURODEGENERATIVES.....	70
7.1 Maladie de Parkinson	70
7.2 La maladie de Huntington	71
7.3 La maladie d'Alzheimer	71
8. L'HUMEUR	73
9. SOMMEIL	74
10. SYSTEME ENDOCANNABINOÏDE ET SYSTEME CARDIOVASCULAIRE	75
10.1 Paramètres hémodynamiques	75
10.2 Athérosclérose	77
10.3 Lésion d'ischémie-reperfusion	78
10.4 Hypertrophie cardiaque et insuffisance cardiaque	78
CHAPITRE 3: MEDICAMENTS CANNABINOÏDES APPROUVES MEDICALEMENT 81	
1. DRONABINOL (MARINOL®)	82
2. NABILONE (<i>Cesametm</i>)	83

3. RIMONABANT (Acomplia®)	84
4. NABIXIMOLS (Sativex®)	85
5. CANNABIDIOL (<i>Epidiolex</i> ®)	86
6. IMPERATIFS FUTURS IMPLICATIONS	89
CONCLUSION	92
RESUMES	94
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	98



Introduction

Le système endocannabinoïde (SCE) joue un rôle central dans le développement du système nerveux, tandis que dans le système nerveux mature, il module l'activité neuronale et la fonction du réseau. Le système endocannabinoïde comprend les cannabinoïdes endogènes (endocannabinoïdes [eCBs]), les récepteurs cannabinoïdes et les protéines qui transportent, synthétisent et dégradent les eCBs. Il est important de comprendre que la plupart des composants du système endocannabinoïde sont multifonctionnels. Ainsi, plutôt que d'être un système discret et isolé, le SCE influence et est influencé par de nombreuses autres voies de signalisation. Il est particulièrement important d'en tenir compte lors de l'évaluation des effets des médicaments ciblant le SCE. Bien que le cannabis contienne de nombreux composés bioactifs, la plupart des effets psychoactifs classiquement associés au cannabis semblent être médiés par l'interaction du D9-tétrahydrocannabinol (THC), le principal composant psychotrope du cannabis, avec les récepteurs cannabinoïdes. Le cannabidiol (CBD) est un autre constituant du cannabis, présent à des niveaux variables, qui interagit avec le SCE ainsi qu'avec d'autres systèmes neuromodulateurs. Le CBD a suscité récemment un immense intérêt en tant qu'agent thérapeutique, pour plusieurs pathologies, bien que la ou les cibles moléculaires du CBD restent à élucider.[1]

Le recours à des préparations contenant du cannabis est connu depuis l'Antiquité. Suivant les territoires et les époques, différentes qualités ont été accordées à cette plante, suggérant son action sur la majorité des principales fonctionnalités de notre corps. C'est dans les années 1960 que le cannabis a connu un intérêt très diversifié en tant que produit à usage récréatif. Cette plante exploitée par l'homme durant plus de 4000 ans est aujourd'hui sur le devant de la scène de la science grâce à la découverte du système endocannabinoïde constitué de récepteurs spécifiques sur lesquels le cannabis intervient, et de ligands endogènes.



*Chapitre 1:
Le système endocannabinoïde*

1. DEFINITION

Le système endocannabinoïde (SCE) joue un rôle central dans le développement du système nerveux, tandis que dans le système nerveux mature, il module l'activité neuronale et la fonction du réseau.

Le système endocannabinoïde comprend les cannabinoïdes endogènes (endocannabinoïdes [eCBs]), les récepteurs cannabinoïdes et les protéines qui transportent, synthétisent et dégradent les eCBs. Il est important de comprendre que la plupart des composants du système endocannabinoïde sont multifonctionnels. Ainsi, plutôt que d'être un système discret et isolé, le SCE influence et est influencé par de nombreuses autres voies de signalisation. Il est particulièrement important d'en tenir compte lors de l'évaluation des effets des médicaments ciblant le SCE.

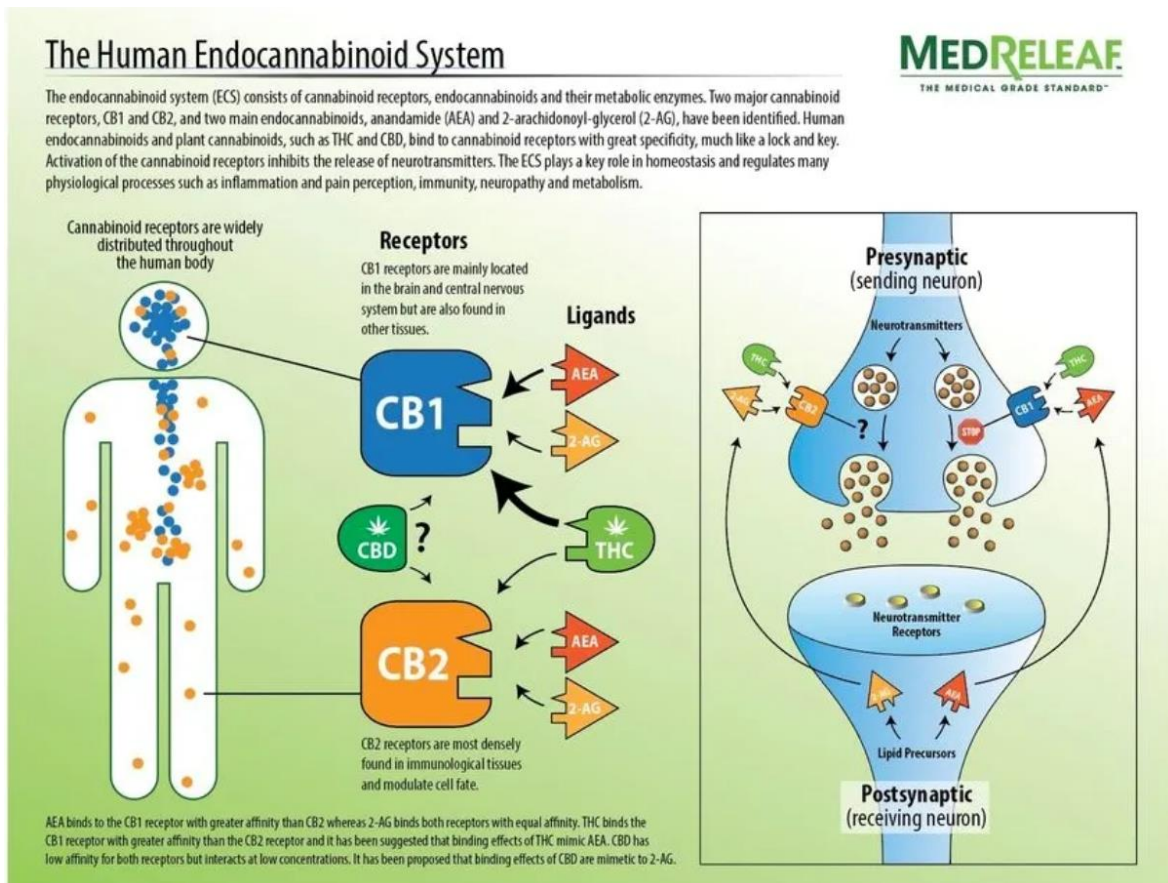


Figure 1- le cannabidiol et le système endocannabinoïde.[2]

2. HISTORIQUE

Plus de 100 cannabinoïdes ont été isolés à partir du cannabis ; les deux composés les plus importants sont le cannabidiol (CBD) et le $\Delta 9$ -THC. Le CBD a été isolé pour la première fois de la marijuana en 1940 et sa structure a été rapportée en 1963. Cependant, le CBD n'étant pas psychoactif, il a été négligé et éclipsé par le THC. La structure du principal phytocannabinoïde psychoactif, le THC, a été déterminée en Israël par Mechoulam et Gaoni en 1964. Raphael Mechoulam avait survécu à l'Holocauste lorsqu'il était enfant en Bulgarie et avait émigré en Israël, où il travaillait à l'Institut Weizmann. Il a réussi à obtenir de la police 5 kg de cannabis saisi, a séparé plusieurs composés sur une colonne et a identifié l'un de ces composés comme psychoactif en le testant sur des singes. Par la suite, il a caractérisé d'avantage des volontaires sains. Il a ainsi observé une variété de réactions psychologiques (rire, crises de panique, ouverture à la discussion) en fonction de la personnalité des sujets. La découverte séminale de Mechoulam a donné l'impulsion à l'exploration d'un nouveau système récepteur, le système endocannabinoïde (ECS). [3]

Par la suite, Devane et al ont caractérisé un premier récepteur cannabinoïde (CB1R) dans le cerveau du rat et de l'homme. Seulement 4 ans plus tard, le même auteur a isolé le premier endocannabinoïde, l'arachidonoyléthanolamide (AEA).

L'AEA a également été appelé anandamide en référence au mot sanskrit ānanda, qui signifie félicité, bonheur ou plaisir, et qui décrit bien ce que les Scythes ont ressenti en inhalant des vapeurs de cannabis dans l'extrait d'Hérodote cité plus haut. La longue association de l'homme avec le cannabis a pris tout son sens lorsqu'il a été démontré que notre cerveau produisait ses propres cannabinoïdes, bien que l'anandamide soit totalement différent du cannabis par sa classe chimique. Aujourd'hui, on considère que le système endocannabinoïde comprend quelques endocannabinoïdes connus (principalement l'AEA et le 2-arachidonoylglycérol [2-AG]) et les deux principaux récepteurs cannabinoïdes (CB1R, présent principalement dans le système nerveux central et également dans les organes digestifs, et CB2R, impliqué dans la régulation de l'immunité et de l'inflammation). L'une des particularités du SCE est la signalisation rétrograde, c'est-à-dire que la signalisation est initiée dans les neurones postsynaptiques et agit sur les terminaux présynaptiques. L'AEA et le 2-AG sont

produits dans le neurone postsynaptique et libérés dans l'espace synaptique, puis se déplacent en direction rétrograde vers le terminal présynaptique pour interagir avec les récepteurs CB1, ce qui entraîne une diminution de la libération de neurotransmetteurs par le neurone présynaptique. Les articles de Di Marzo, de Maldonado et al, et de Morrison et Murray, dans ce numéro de Dialogues in Clinical Neuroscience (DCNS), reflètent l'extraordinaire expansion des connaissances sur le SCE au cours des dernières années. Le SCE apparaît comme un système de signalisation cérébrale complexe et répandu qui joue un rôle dans les fonctions affectives et cognitives, ainsi que dans les troubles psychotiques, et qui pourrait être la cible de l'action de divers composés thérapeutiques. L'élucidation du SCE éclaire également la fascination humaine pour le cannabis, qui semble être la seule plante produisant un puissant phytocannabinoïde activateur du récepteur CB1.[3]

3. LES RÉCEPTEURS CANNABINOÏDES

3.1 Les récepteurs CB1 et CB2

Les récepteurs CB1 et CB2 sont les récepteurs cannabinoïdes les mieux caractérisés. Ce sont tous deux des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG), qui se couplent principalement aux protéines G inhibitrices. Ils inhibent l'adénylyl cyclase et certains canaux calciques sensibles au voltage, stimulent les MAP (protéines activées par des agents mitogènes) kinases et les canaux potassiques à rectification interne (GIRK), et recrutent les bêta-arrestines, entre autres actions.[4] La diversité de la signalisation des CB1 est renforcée par leur propension à s'hétérodimériser avec d'autres RCPG, notamment les récepteurs de la dopamine D2, de l'hypocrétine et des opioïdes.[5]

Les récepteurs CB1 sont particulièrement enrichis dans le système nerveux mais sont également présents dans divers organes, notamment le foie, le tissu adipeux et la peau. Dans les neurones adultes du système nerveux central (SNC), le récepteur CB1 est le plus abondant sur certains interneurons GABAergiques (gammaaminobutyriques).[6] Cependant, les récepteurs CB1 sont présents sur un large éventail d'autres neurones, notamment glutamatergiques, cholinergiques, glycinergiques et sérotoninergiques, dans tout le cerveau. [7] Dans les neurones, les récepteurs CB1 sont particulièrement enrichis sur les terminaisons synaptiques,[8] ce qui reflète leur rôle majeur dans la modulation de la transmission synaptique ; toutefois, ils sont également exprimés à des niveaux fonctionnellement importants sur les somates et les dendrites neuronales ainsi que sur certaines mitochondries.[9] En outre, des récepteurs CB1 fonctionnels sont exprimés par certains astrocytes.[10] L'expression des CB1 sur les oligodendrocytes, les précurseurs d'oligodendrocytes et la microglie est beaucoup plus faible, et leur(s) rôle(s) physiologique(s) est(sont) encore en cours de définition.[11] Les récepteurs CB2 sont principalement exprimés dans les cellules d'origine immunitaire,[12] dont la microglie,[13] bien qu'ils puissent également être exprimés dans les neurones,[14] en particulier dans les états pathologiques.[15] L'activation des récepteurs CB2 de la microglie est généralement anti-inflammatoire.[16] Ainsi, une question intéressante et inexplorée est de savoir si l'activation des CB2 pendant l'infection maternelle diminue le risque de troubles psychotiques chez la progéniture.[16] En raison de l'association probable entre la

consommation de cannabis et le risque accru de psychose et de schizophrénie,[17] des efforts considérables ont été déployés pour identifier les polymorphismes génétiques du gène CB1 (CNR1) influençant le risque de schizophrénie, les interactions entre l'abus de substances et la schizophrénie, et la modulation de la réponse thérapeutique aux antipsychotiques. Dans l'ensemble, en résumant une littérature complexe, aucun polymorphisme codant CNR1 n'a émergé de ces études, et les polymorphismes non codants rapportés ont tendance à être présents dans des sous-populations ou n'ont pas été répétés de manière robuste dans des études de suivi.[17]

3.2 Autres récepteurs cannabinoïdes putatifs

Certains effets de l'anandamide ne peuvent pas être expliqués par l'activation de CB1 et CB2, ce qui suggère qu'il pourrait exister d'autres récepteurs cannabinoïdes.[18] Le récepteur 55 couplé à la protéine G (GPR55) a attiré l'attention en tant que récepteur potentiel des ligands cannabinoïdes qui médient les effets indépendamment des récepteurs CB1 et CB2. En fait, il a été recommandé comme candidat potentiel en tant que troisième récepteur CB (c'est-à-dire CB3).[18] GPR55 a été détecté dans le cerveau humain et dans les tissus périphériques, notamment la rate, la glande surrénale et l'intestin.[19] Bien qu'il soit considéré comme un récepteur cannabinoïde potentiel, GPR55 présente un profil de ligand différent des récepteurs CB1 et CB2 classiques. Ryberg et al. ont signalé que l'anandamide, le 2-AG, le 9-tétrahydrocannabinol (THC), le HU210 (agoniste CB1) et l'AM251 (antagoniste CB1) agissent comme agonistes du GPR55. Le cannabidiol, qui a une affinité restreinte pour les récepteurs CB1 et CB2, agit comme un antagoniste, tandis que WIN55, 212-2 (agoniste CB1 et CB2) et AM281 (antagoniste CB1) n'exercent aucun effet agoniste ou antagoniste.[20] En outre, le GPR55 déclenche des cascades de signalisation distinctes de celles des récepteurs CB1 et CB2. L'activation du GPR55 stimule la voie G12/13,[20] et les effecteurs en aval comprennent la protéine kinase RhoA/Rho-associée (ROCK), puis les kinases c-Jun N-terminales (JNK) et les MAPK,[21] ainsi que la libération de Ca²⁺ induite par le PLC et la modification transcriptionnelle ultérieure via le facteur nucléaire des cellules T activées (NFAT).[22] Les récepteurs transitoires du potentiel vanilloïde de type 1 (TRPV1) sont des canaux cationiques non sélectifs qui médient également certains effets endocannabinoïdes. Présents dans les

neurones centraux et périphériques,[23] ainsi que dans les cellules non neuronales,[24] ils sont activés par les vanilloïdes naturels, l'acide et la chaleur, et signalent une sensation de douleur et de brûlure. Par exemple, l'ischémie myocardique provoque une acidification, qui active ensuite TRPV1 et entraîne une douleur angineuse.[25] L'anandamide et l'ACEA activent également TRPV1.[26] Toth et al. ont résumé les caractéristiques de l'interaction entre TRPV1 et l'anandamide : l'efficacité de l'anandamide sur l'activation de TRPV1 dépend du tissu, de l'espèce, du niveau d'expression de TRPV1 et du statut de phosphorylation ; la concentration d'anandamide nécessaire pour activer TRPV1 est plus élevée (≈ 10 fois) que celle nécessaire pour activer CB1 ; les métabolites de l'anandamide peuvent activer TRPV1 ; l'activation de TRPV1 stimule la synthèse d'anandamide ; et les cascades dépendantes de CB1 activées par l'anandamide (ex, PKA ou MAPKs) stimulent l'activation de TRPV1.[26] L'interaction complexe entre les endocannabinoïdes et TRPV1 rend les mécanismes de la diaphonie endocannabinoïde-TRPV1 difficiles à élucider. En résumé, les récepteurs CB1 et CB2 sont largement distribués et sont impliqués dans un large éventail de processus physiologiques. En outre, les composants cannabinoïdes activent également les récepteurs GPR55 et TRPV1, ce qui en fait des récepteurs cannabinoïdes putatifs. Le profil des récepteurs cannabinoïdes doit être étudié plus avant.

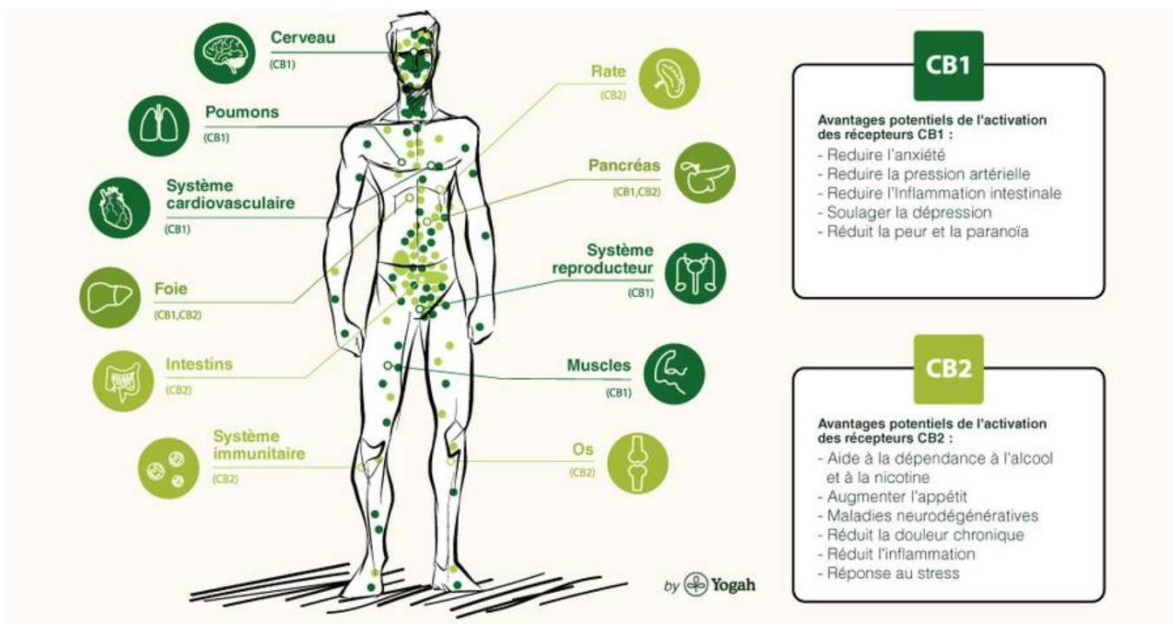


Figure 2-Localisation des récepteurs endocannabinoïdes.[27]

4. LES LIGANDS

On distingue 3 types de ligands. (Figure 3)



Figure 3-différents types de cannabinoïdes.[28]

4.1 Les ligands endogènes

On a découvert qu'un métabolite de l'acide arachidonique, le N-arachidonylethanolamide, activait le récepteur CB1 et a été nommé "anandamide", du mot sanskrit signifiant "bonheur". Cette découverte a été suivie par l'identification d'un second métabolite, le 2-arachidonyleglycérol (2-AG). La reconnaissance des ligands endogènes et la mise à disposition de nouveaux ligands ayant une action sur les récepteurs cannabinoïdes ont mené à des progrès décisifs, permettant d'élucider un "système endocannabinoïde".[76] L'anandamide, le tout premier à être découvert, et le 2-AG, un peu plus tard. Ces deux composants ont une structure fortement liposoluble, venant de l'acide arachidonique de la cellule pour l'anandamide et de la décomposition des phospholipides pour le 2-AG. Leur demi-vie est très courte, ils sont catabolisés rapidement par une aminohydrolase d'acid gras (FAAH) après la recapture dans le neurone.[29]

Bien que l'anandamide et le 2-AG comportent tous les deux de l'acide arachidonique, leur synthèse et leur dégradation in vivo sont quasiment totalement distinctes et sont médiées par des entités différentes. La majorité de l'anandamide paraît être produite à base de N-arachidonyle phosphatidylethanol (NAPE), alors que le 2-AG est fabriqué à partir de 2-phospholipides renfermant de l'arachidonyle, essentiellement de l'arachidonyle phosphatidylinositol bisphosphate (PIP2)[29]

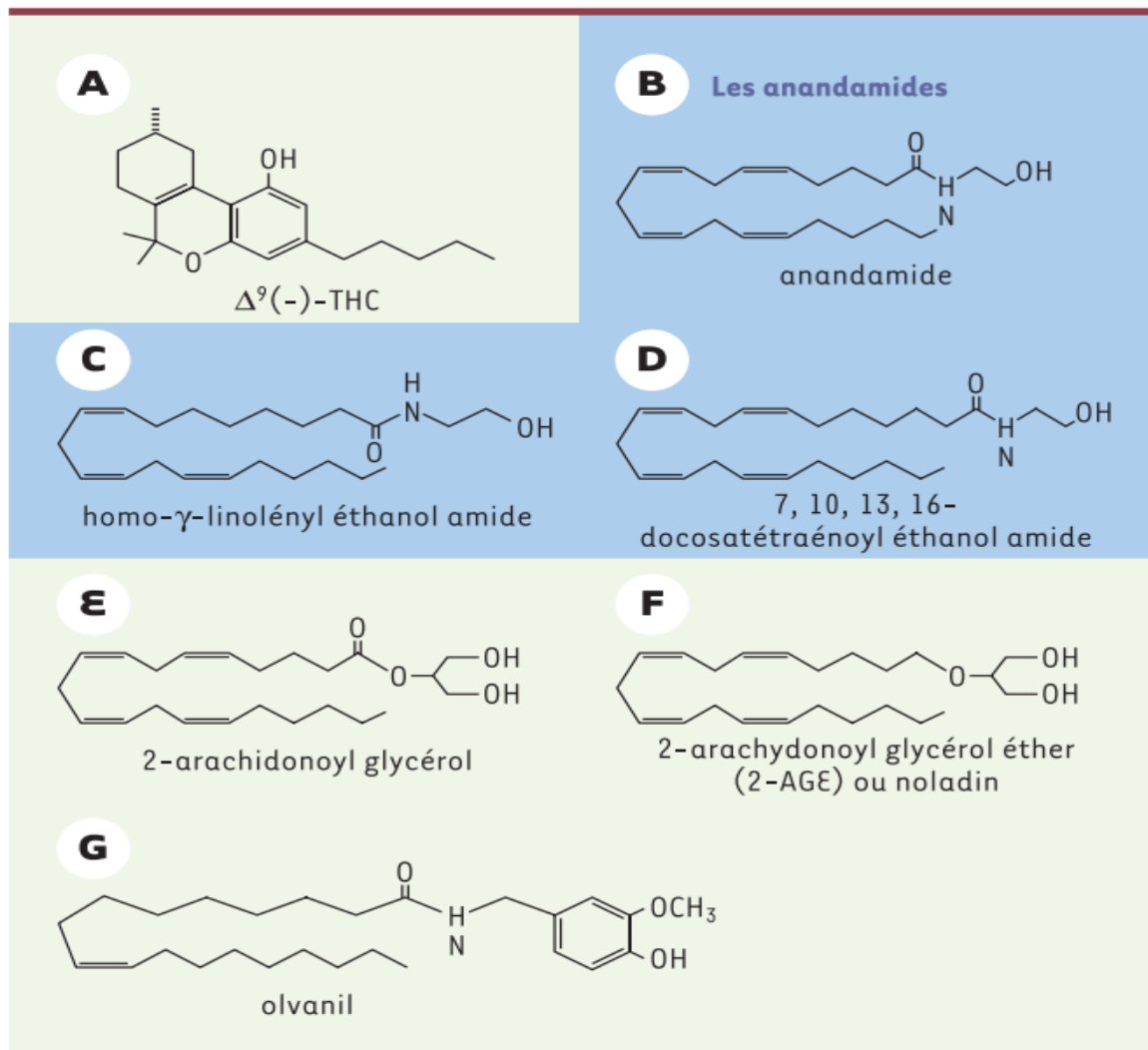


Figure 4-Structures chimiques du $\Delta^9(-)$ -THC (A), des endocannabinoïdes (endoCB).[30]

Au sens strict, les cannabinoïdes endogènes (eCBs) sont des lipides de signalisation qui activent les récepteurs cannabinoïdes. Si le 2-AG et l'anandamide (AEA [N-arachidonoyl éthanolamine]) sont les deux eCB les plus connus, d'autres lipides structurellement apparentés activent également les récepteurs cannabinoïdes [par exemple, la N-arachidonoyl dopamine]. À l'inverse, le 2-AG et l'AEA ont le potentiel d'activer un large éventail de RCPG, de récepteurs nucléaires et de canaux ioniques, bien que lorsque l'on considère cette littérature, il faut examiner attentivement la conception expérimentale et la pertinence physiologique des résultats.[1] En outre, le 2-AG est un intermédiaire important dans le métabolisme des lipides,

notamment comme source d'acide arachidonique pour la synthèse des prostaglandines. Il s'agit donc d'un autre exemple dans lequel les manœuvres visant à augmenter ou à diminuer les niveaux d'eCB auront des effets d'une grande portée allant au-delà des récepteurs CB1 et CB2. Il est particulièrement important de garder cela à l'esprit lors de l'interprétation des résultats des expériences qui perturbent la synthèse ou la dégradation des eCBs. Comme nous le verrons plus loin, malgré leur similarité structurelle, le 2-AG et l'AEA sont synthétisés et dégradés par des voies différentes et ont des rôles physiologiques distincts. De manière intéressante, des deux eCBs, l'anandamide semble être plus impliquée dans la schizophrénie.[1]

4.1.1 Synthèse des cannabinoïdes endogènes

La plupart de nos connaissances sur la synthèse des eCB proviennent d'études du système nerveux mature et de systèmes d'expression hétérologues. Ces études ont conduit au concept selon lequel la forme dominante de synthèse des eCB est "à la demande". Le principe de la synthèse à la demande est que l'eCB existe sous forme de précurseur dans les lipides membranaires et qu'il est libéré par l'activation d'enzymes, généralement des lipases, qui sont déclenchées par un signal spécifique (par exemple, des protéines G ou une élévation du calcium intracellulaire). Cela contraste avec les neurotransmetteurs classiques, qui sont synthétisés et stockés dans des vésicules. La caractéristique de "fabrication à la demande" des eCB signifie que les eCB sont libérés de manière très précise dans le temps et dans l'espace. Cela contraste fortement avec l'administration de ligands cannabinoïdes exogènes, tels que le THC ou le rimonabant, dans lesquels l'engagement des récepteurs sera indifférencié et durable (minutes ou plus pour les cannabinoïdes exogènes, secondes ou moins pour les eCBs). [1]

Il n'est donc pas surprenant que les effets des cannabinoïdes administrés par voie systémique puissent différer des effets des eCBs libérés physiologiquement. C'est l'une des raisons qui poussent la recherche de médicaments qui ciblent directement la signalisation des eCB en cours, comme les inhibiteurs du transport ou de la dégradation des eCB ou les modulateurs allostériques des récepteurs cannabinoïdes.[1]

Il existe de multiples voies de synthèse pour produire les eCB, dont l'importance varie selon les tissus et le développement, ainsi que potentiellement dans certains états pathologiques. La voie canonique de production du 2-AG est une voie en deux étapes impliquant l'élimination

de l'inositol triphosphate du PIP2 (phosphatidylinositol bisphosphate) contenant de l'arachidonyle, suivie de l'élimination du groupe acyle en position 1 par une DAG (diacylglycérol) lipase. Il existe 2 isoformes de DAG lipase - DAG lipase alpha et DAG lipase bêta. Les deux sont abondantes dans le cerveau, la DAG lipase alpha étant généralement plus importante pour la production synaptique de 2-AG et la DAG lipase bêta plus importante pour la formation microgliale de 2-AG. La localisation synaptique précise de DAG lipase alpha semble impliquer les protéines homer, et une localisation synaptique perturbée de DAG lipase alpha est associée à des maladies neurologiques. Les déficits comportementaux et physiologiques associés à une mauvaise localisation de la DAG lipase alpha s'améliorent souvent après l'inhibition de la dégradation du 2-AG, ce qui met en évidence une approche thérapeutique qui mérite des investigations supplémentaires. La voie canonique de production de l'AEA est l'hydrolyse du NAPE (N-arachidonoyl phosphatidyl éthanolamine) par une NAPEPLD (NAPE phospholipase D), bien que d'autres voies soient bien décrites et puissent fonctionner de manière spécifique aux tissus. En termes de site de synthèse de l'AEA, la NAPE-PLD est principalement une protéine présynaptique, et il est donc peu probable que l'AEA synthétisé par la NAPE-PLD (94) joue un rôle majeur en tant que neuromodulateur rétrograde.[1]

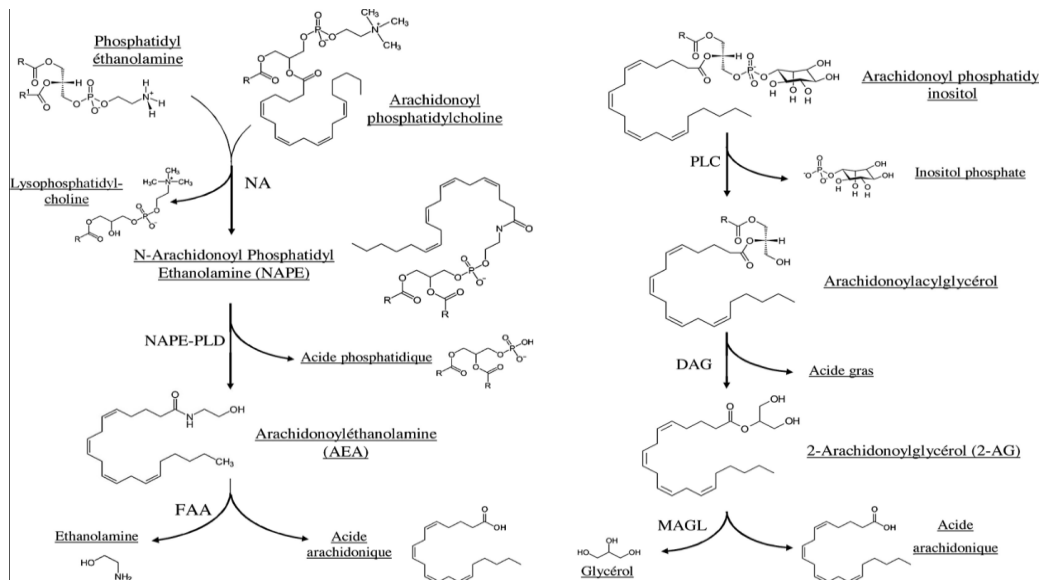


Figure 5- Principales voies de biosynthèse et de dégradation de l'anandamide et du 2-arachidonoylglycérol.[31]

4.1.2 Transport des cannabinoïdes endogènes:

Le transport des eCB à travers la membrane cellulaire est important après leur synthèse et en préparation de leur dégradation. Les eCB sont synthétisés à partir de phospholipides sur le feuillet interne de la membrane ; ainsi, pour que les eCB agissent sur les cellules adjacentes, un mécanisme pour leur sortie de la cellule est nécessaire. De même, les enzymes dégradant les eCB sont principalement intracellulaires, de sorte qu'un processus d'entrée des eCB dans les cellules est nécessaire pour mettre fin à leur action. La nature polaire des eCBs empêche leur passage à travers les membranes cellulaires par simple diffusion, et il existe peu de preuves de l'existence de transporteurs d'eCBs nécessitant de l'ATP, ce qui suggère que la diffusion facilitée médiée par un transporteur est le mécanisme probable du transport transmembranaire des eCBs. Des preuves substantielles suggèrent que l'anandamide et le 2-AG sont transportés par le même transporteur membranaire de l'eCB (EMT). La notion d'inhibition de l'absorption de l'eCB comme stratégie pour prolonger l'action de l'eCB à des fins thérapeutiques a motivé le développement d'inhibiteurs de l'EMT. Le transport des eCB étant régi par le gradient de concentration, un médicament qui inhibe la dégradation des eCB inhibera également leur absorption. Ceci est particulièrement évident pour l'anandamide, et moins pour le 2-AG, reflétant peut-être des destins à court terme distincts de l'anandamide et du 2-AG transportés (par exemple, différents mécanismes de séquestration intracellulaire). Ainsi, une expérimentation minutieuse est nécessaire (par exemple, l'examen des taux initiaux d'absorption et d'inhibition des enzymes de dégradation de l'eCB, la réalisation d'expériences dans des cellules dépourvues d'enzymes de dégradation de l'eCB, la détermination de l'inhibition de l'efflux de l'eCB) pour identifier les inhibiteurs authentiques de la TEM. En tenant compte de ces considérations, plusieurs séries d'inhibiteurs de l'EMT ont été développées et testées dans une variété de systèmes physiologiques et comportementaux. En général, les inhibiteurs de l'EMT augmentent les niveaux d'eCB, potentialisent les actions de l'eCB et produisent des effets cannabimimétiques. Les progrès dans ce domaine seront grandement favorisés par l'identification de l'EMT.[1]

4.1.3 Dégradation des cannabinoïdes endogènes

La signalisation des eCB est fréquemment interrompue par l'hydrolyse du groupe arachidonique du glycérol (2-AG) ou de l'éthanolamine (AEA). L'hydrolyse du 2-AG est principalement effectuée dans le SNC par MAGL (monoacylglycérol lipase) ou ABHD6 (alpha/beta-hydrolase domain containing 6), tandis que FAAH (fatty acid amino hydrolase) met principalement fin à l'action de l'AEA. MAGL se trouve aux niveaux les plus élevés au niveau présynaptique, tandis que ABHD6 se trouve principalement dans les dendrites, ce qui suggère que les deux différentes enzymes de dégradation du 2-AG ont des fonctions fondamentalement différentes. Il est important de noter que l'acide arachidonique libéré par l'hydrolyse de l'AEA ou du 2-AG peut servir de substrat aux cyclooxygénases pour produire des prostaglandines et des molécules apparentées. [1]

Une autre voie de transformation des eCBs est leur métabolisme direct par la COX-2 (cyclooxygénase-2) pour produire des prostamides (à partir de l'AEA) ou des esters glycéroliques de prostaglandine (2-AG). Ainsi, la dégradation des eCBs n'est pas simplement la fin de la signalisation, mais plutôt une transition vers un nouveau type de signalisation.[1]

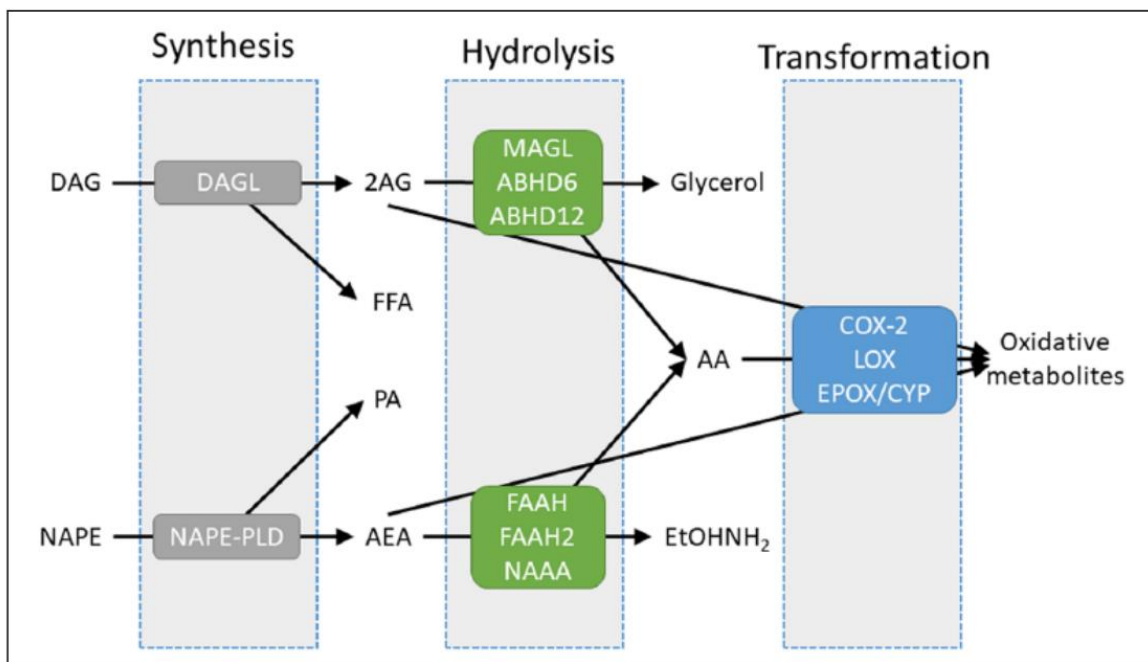


Figure 6-Vue d'ensemble du système cannabinoïde endogène.[32]

4.2 Les ligands exogènes naturels

Il s'agit de la totalité des composants fabriqués de manière naturelle par la plante Cannabis sativa L. représentée par la totalité des cannabinoïdes repérés dans cette plante, soit plus de soixante composants à ce jour (dont le THC).[47]

4.2.1 La plante cannabis sativa

4.2.1.1 Définition

Le Cannabis sativa L. ou cannabis est une plante herbacée annuelle qui est utilisée depuis longtemps dans le monde entier comme fibre, aliment, huile et médicament. Selon le but de son utilisation, il peut être appelé par différents noms ; par exemple, "chanvre" comme fibre et culture textile et "cannabis récréatif", ou connu aux États-Unis sous le nom de marijuana. En dehors de sa qualité de textile industriel, les propriétés psychoactives ont stigmatisé la plante de cannabis comme étant une drogue illicite avec de nombreux noms informels tels que pot, dope, herbe, weed, Mary Jane, bud, hash, bhang, kef, ganja, locoweed, reefer, doob, spliff, toke, et roach. Sa culture a été interdite dans de nombreux pays en raison des ingrédients psychoactifs qu'elle contient.[48]

Le cannabis est constitué d'une seule espèce et de plusieurs sous-espèces ou variétés dont le Cannabis indica, Cannabis sativa, Cannabis ruderalis et de Cannabis afghanica. Les scientifiques sont en désaccord sur le nombre d'espèces et de variétés de cannabis. Ses principes actifs sont des cannabinoïdes dont le Delta-9 tétrahydrocannabinol (THC) est le plus important. [49]

Usuellement, on distingue:

- Le chanvre à fibres qui contient très peu de THC et qui sert à produire des produits alimentaires, textiles ou industriels
- Le chanvre indien, riche en résine, utilisé pour ses propriétés psychotropes.

Au Maroc, les cultivateurs produisent du cannabis pour ses propriétés psychotropes depuis plusieurs centaines d'années.

A partir du XIIe siècle, le cannabis a été utilisé, à des fins médicinales, comme sédatif contre les ultimes douleurs et anesthésique par les chirurgiens avant les opérations (amputations, extractions de projectiles etc.). Dans l'ouvrage le canon d'Avicenne datant du XIIe siècle, ouvrage qui occupait une place clé dans l'enseignement de la médecine jusqu'au XVIe siècle, le chanvre fait partie des plantes les plus couramment utilisées comme anesthésique.[50]

4.2.1.2 Historique et origine de la plante

Le cannabis a une histoire longue et colorée.

L'utilisation du cannabis est née en Asie centrale ou en Chine occidentale.

Le cannabis est utilisé depuis des millénaires pour ses prétendues propriétés curatives. Le premier cas documenté de son utilisation remonte à 2800 avant J.-C., lorsqu'il figurait dans la pharmacopée de l'empereur Shen Nung (considéré comme le père de la médecine chinoise). Les indications thérapeutiques du cannabis sont mentionnées dans les textes des Hindous indiens, des Assyriens, des Grecs et des Romains. Ces textes rapportent que le cannabis traite un vaste éventail de problèmes de santé différents, notamment l'arthrite, la dépression, l'aménorrhée, l'inflammation, la douleur, le manque d'appétit et l'asthme. La légende hindoue veut que Shiva, la divinité suprême de nombreuses sectes, ait reçu le titre de "Seigneur du Bhang", car la plante de cannabis était son aliment préféré. Les anciens hindous pensaient que les bienfaits médicaux du cannabis s'expliquaient par le fait de plaire aux dieux tels que Shiva. Les textes hindous anciens attribuent l'apparition de la fièvre au "souffle chaud des dieux" qui étaient irrités par le comportement de la personne affligée. L'utilisation du cannabis dans les rites religieux apaisait les dieux et réduisait donc la fièvre. Des preuves scientifiques récentes fournissent bien sûr une autre explication. Le tétrahydrocannabinol (THC) agit sur l'hypothalamus pour réduire la température du corps.[51]

▪ Avant l'ère chrétienne

Le Cannabis Sativa (cannabis) est l'une des plus anciennes plantes cultivées par l'homme. Les premières preuves de l'utilisation du cannabis ont été trouvées en Chine, où des découvertes archéologiques et historiques indiquent que cette plante était cultivée pour ses fibres depuis 4 000 ans avant J.-C.[52] Avec les fibres obtenues à partir des tiges de cannabis, les Chinois

fabriquaient des cordes, des cordages, des textiles et même du papier. Des textiles et du papier fabriqués à partir du cannabis ont été retrouvés dans la tombe de l'empereur Wu (104-87 avant J.-C.), de la dynastie Han.[52]

Les Chinois utilisaient également les fruits du cannabis comme nourriture. Ces fruits sont petits (3 à 5 mm), elliptiques, lisses, avec une coque dure, et contiennent une seule graine. Les premières preuves de l'utilisation de ces graines ont été trouvées pendant la dynastie Han (206 av. J.-C. 220 ap. J.-C.).

Au début de l'ère chrétienne, avec l'introduction de nouvelles cultures, le cannabis n'était plus un aliment important en Chine, bien que, jusqu'à aujourd'hui, les graines soient encore utilisées pour fabriquer de l'huile de cuisine au Népal.[53]

L'utilisation du cannabis en tant que médicament par les anciens Chinois a été rapportée dans la plus ancienne pharmacopée du monde, le pen-ts'ao ching, compilé au premier siècle de notre ère, mais basé sur des traditions orales transmises depuis l'époque de l'empereur Shen-Nung, qui vivait dans les années 2.700 avant J.-C. Les indications pour l'utilisation du cannabis comprenaient : les douleurs rhumatismales, la constipation intestinale, les troubles du système reproducteur féminin, la malaria, et d'autres.[53]

Au début de l'ère chrétienne, Hua T'o, le fondateur de la chirurgie chinoise (110 - 207 ap. J.-C.), utilisait un composé de la plante, pris avec du vin, pour anesthésier les patients pendant les opérations chirurgicales.[52]

Les Chinois utilisaient principalement les graines de cannabis à des fins médicales,[52] on peut donc supposer qu'ils faisaient référence à cette partie de la plante lorsqu'ils décrivaient ses propriétés médicinales. Jusqu'à aujourd'hui, les graines de cannabis continuent d'être utilisées comme laxatif par les médecins chinois.[53] Il est reconnu que les graines sont pratiquement déficientes en Δ^9 -tétrahydrocannabinol (Δ^9 THC), considéré comme le principal constituant actif de la plante, et qu'elles sont principalement composées d'acides gras essentiels et de protéines. Aujourd'hui, certains de ces acides gras sont considérés comme ayant des effets thérapeutiques, comme l'acide γ -linoléique, dont l'usage topique est recommandé pour l'eczéma et le psoriasis, et son usage oral pour l'athérosclérose, l'ostéoporose, l'arthrite rhumatoïde et d'autres maladies inflammatoires.[54] En Chine, l'usage médical du cannabis n'a jamais atteint l'importance qu'il avait en Inde.

En Inde, l'utilisation du cannabis était largement répandue, à la fois comme médicament et comme drogue récréative. Une utilisation aussi large peut être due au fait que le cannabis a entretenu une association directe avec la religion, qui a attribué des vertus sacrées à la plante. L'Atharva Veda (un recueil de textes sacrés d'auteur inconnu) mentionne le cannabis comme l'une des cinq plantes sacrées, le qualifiant de source de bonheur, de donateur de joie et d'apporteur de liberté. Par conséquent, l'utilisation du cannabis est devenue partie intégrante de nombreux rituels religieux dans cette région.[53]

Les effets psychoactifs de la plante étaient bien connus en Inde, peut-être en raison de la façon dont elle était préparée pour être utilisée, qui comprenait au moins trois préparations. Le type le plus faible, le Bhang, consiste en des feuilles sèches dont les fleurs sont soigneusement retirées. Un type plus fort, la Ganja, est préparé avec les fleurs de la plante femelle. La plus forte de toutes est la Charas, faite exclusivement de la résine qui recouvre les fleurs femelles.[53] Ces formes de préparation garantissent la présence de cannabinoïdes actifs. On sait actuellement que la plante possède des poils sécréteurs qui se trouvent principalement sur les fleurs de la plante femelle et, en moindre quantité, sur les feuilles de son tiers supérieur. Des glandes résineuses solitaires se forment le plus souvent à l'extrémité des tiges des trichomes. Ces glandes contiennent une quantité considérable de cannabinoïdes actifs. La rupture des glandes libère les cannabinoïdes actifs.[55]

Des preuves suggèrent que les Assyriens connaissaient également les effets psychoactifs du cannabis et l'utilisaient comme encens depuis le neuvième siècle avant J.-C.[53] Il est également possible qu'avant l'ère chrétienne, les Assyriens utilisaient la plante en usage externe pour les gonflements et les contusions, et en usage interne pour la dépression, l'impuissance, l'arthrite, les calculs rénaux, les "affections féminines" et pour "annuler la sorcellerie".[56]

En Perse, le cannabis était également connu avant l'ère chrétienne.[57] Les Perses connaissaient l'effet biphasique de la plante et faisaient une distinction claire entre ses effets euphoriques initiaux et ses effets dysphoriques tardifs.[53]

En Europe, des preuves historiques et archéologiques suggèrent la présence du cannabis avant l'ère chrétienne. Il semble que la plante ait été apportée par les envahisseurs scythes, originaires d'Asie centrale, qui se sont approchés de la Méditerranée. En l'an 450 avant J.-C., Hérodote a décrit une cérémonie funéraire scythe, et a déclaré qu'ils inhalaient les vapeurs obtenues en brûlant des graines de cannabis à des fins rituelles et euphoriques. Cette description a été confirmée par la suite par des archéologues qui ont trouvé des graines de cannabis carbonisées dans des tombes scythes en Sibérie et en Allemagne.[56]

Les références à l'utilisation du cannabis par les Grecs et les Romains sont rares, ce qui suggère qu'il était peu utilisé par ces peuples.[55] Au début de l'ère chrétienne, il y a deux références à l'utilisation du jus de la graine pour le traitement de l'asthme.[56]

▪ **Du début de l'ère chrétienne au 18ème siècle**

Durant cette période, l'usage médical du cannabis est resté très intense en Inde et s'est ensuite répandu au Moyen-Orient et en Afrique. En Arabie, des médecins renommés mentionnent le cannabis dans leurs recueils médicaux, comme Avicenna, en l'an 1000 de notre ère.[55] Les textes musulmans mentionnent l'utilisation du cannabis comme diurétique, digestif, anti-flatulent, "pour nettoyer le cerveau" et pour calmer les douleurs des oreilles. En 1464, Ibn al-Badri a rapporté que le fils épileptique du chambellan du calife avait été traité avec la résine de la plante, et a déclaré : "cela (le cannabis) l'a guéri complètement, mais il est devenu un toxicomane qui ne pouvait pas être un moment sans la drogue".[56]

Le cannabis est connu en Afrique au moins depuis le 15ème siècle, et son utilisation a probablement été introduite par des commerçants arabes, d'une certaine manière liée à l'Inde. La similitude des termes utilisés pour préparer la plante en Afrique et en Inde en est la preuve. En Afrique, la plante était utilisée contre les morsures de serpent, pour faciliter l'accouchement, la malaria, la fièvre, l'empoisonnement du sang, l'anthrax, l'asthme et la dysenterie.[58]

En Amérique, l'utilisation du cannabis a probablement commencé en Amérique du Sud. Au 16ème siècle, les graines de la plante sont arrivées au Brésil ; apportées par des esclaves africains, en particulier ceux d'Angola, et son utilisation était considérablement courante parmi les Noirs dans la zone rurale du Nord-Est. La plupart des synonymes du cannabis au Brésil (maconha, diamba, liamba, et autres) ont leur origine dans la langue angolaise. Il existe des

rapports sur l'utilisation du cannabis dans les rituels religieux populaires de cette région, en particulier le "Catimbó", qui inclut le culte aux divinités africaines et présume de la valeur de la plante pour la pratique magique et le traitement des maladies. Dans le milieu rural, il existe des rapports sur l'utilisation du cannabis pour les maux de dents et les crampes menstruelles.[55]

En Europe, pendant cette période, le cannabis était cultivé exclusivement pour les fibres. Les musulmans ont introduit la fabrication de papier à partir du cannabis, en 1150, d'abord en Espagne puis en Italie.[56] On trouve des descriptions du cannabis dans de nombreux livres sur les plantes écrits à cette époque, qui établissent clairement, depuis le milieu du 18e siècle, la distinction entre les plantes mâles et femelles (précédemment décrites dans un idéogramme chinois au début de l'ère chrétienne).[56] Les références à l'usage médical du cannabis sont rares. Les Européens connaissaient peut-être l'usage médical de la plante au Moyen-Orient et en Afrique, mais ils l'ont confondue avec l'opium.[56]

▪ **La médecine occidentale aux XIXe et XXe siècles**

Il existe quelques rapports, datant du début du XIXe siècle, sur l'utilisation du cannabis par les médecins européens, notamment en ce qui concerne l'utilisation des graines ou des médicaments homéopathiques. Cependant, l'introduction effective du cannabis dans la médecine occidentale a eu lieu au milieu du 19ème siècle grâce aux travaux de Willian B. O'Shaughnessy, un médecin irlandais, et au livre de Jacques-Joseph Moreau, un psychiatre français.

O'Shaughnessy a servi en Inde avec les Britanniques pendant plusieurs années et a eu son premier contact avec l'utilisation du cannabis dans ce pays. Il étudia la littérature sur la plante, décrivit de nombreuses préparations populaires, évalua sa toxicité sur les animaux et, plus tard, il testa son effet sur des patients atteints de différentes pathologies. En 1839, il publie l'ouvrage : "Sur les préparations du chanvre indien, ou gunjah", qui, dans le premier paragraphe, établit un panorama de l'utilisation de la plante: Les effets narcotiques du chanvre sont connus dans le sud de l'Afrique, l'Amérique du Sud, la Turquie, l'Égypte, le Moyen-Orient, l'Inde et les territoires adjacents des Malais, des Birmans et des Siamois. Dans tous ces pays, le chanvre est utilisé sous diverses formes, par les dissipés et les dépravés, comme agent d'une intoxication agréable. Dans la médecine populaire de ces nations, nous le trouvons largement employé pour une multitude d'affections. Mais en Europe occidentale, son utilisation soit comme stimulant soit comme remède est également inconnue.[55]

Dans son livre, O'Shaughnessy décrit diverses expériences humaines réussies utilisant des préparations de cannabis pour les rhumatismes, les convulsions, et principalement pour les spasmes musculaires du tétanos et de la rage.[55]

Moreau utilisait le cannabis dans un but différent. Il était médecin assistant à l'asile de Charenton, près de Paris, et une pratique thérapeutique courante à l'époque était d'accompagner les patients psychiatriques dans de longs voyages vers des pays exotiques et lointains. Au cours de ces voyages, il observe que l'usage du haschisch (résine de cannabis) est très courant chez les Arabes, et il est impressionné par les effets surprenants de cette substance. À Paris, vers 1840, Moreau décide d'expérimenter systématiquement différentes préparations de cannabis, d'abord sur lui-même, puis sur ses étudiants. En 1845, il publie le livre "Du Hachisch et de l'Aliénation Mentale : Etudes Psychologiques", avec l'une des descriptions les plus complètes des effets aigus du cannabis.[55] Moreau énonce clairement son objectif : "...j'ai vu dans le haschisch, plus spécifiquement dans ses effets sur les capacités mentales, une méthode puissante et unique pour étudier la genèse des maladies mentales".[58]

Ces deux types d'intérêt médical pour le cannabis, concernant ses effets psychoactifs (en tant que psychotomimétique expérimental) ainsi que son utilisation thérapeutique, ont persisté au cours des années. Les contributions de O'Shaughnessy et Moreau ont eu un grand impact sur la médecine occidentale, notamment en raison de la rareté des options thérapeutiques pour les maladies infectieuses telles que la rage, le choléra et le tétanos. L'utilisation médicale du médicament s'est répandue de l'Angleterre et de la France à toute l'Europe, puis à l'Amérique du Nord. En 1860, la première conférence clinique sur le cannabis a eu lieu en Amérique, organisée par la Société médicale de l'État de l'Ohio.

Dans la seconde moitié du 19^{ème} siècle, plus de 100 articles scientifiques ont été publiés en Europe et aux Etats-Unis sur la valeur thérapeutique du cannabis.[59] L'apogée de l'utilisation médicale du cannabis par la médecine occidentale se situe à la fin du 19^{ème} siècle et au début du 20^{ème} siècle. Différents laboratoires ont commercialisé des extraits ou des teintures de cannabis, tels que Merck (Allemagne), BurroughsWellcome (Angleterre), Bristol-Meyers Squibb (États-Unis) et l'Université d'Oxford (Royaume-Uni).[55]

Les indications médicales du cannabis, au début du 20ème siècle, étaient résumées dans la Cyclopédie analytique de médecine pratique de Sajous (1924) en trois domaines:[56]

1. Sédatif ou hypnotique : dans l'insomnie, l'insomnie sénile, la mélancolie, la manie, le delirium tremens, la chorée, le tétanos, la rage, le rhume des foins, la bronchite, la tuberculose pulmonaire, la toux, la paralysie agitans, le goitre exophtalmique, le spasme de la vessie et la gonorrhée.
2. Analgésique : dans les maux de tête, la migraine, la fatigue oculaire, la ménopause, les tumeurs cérébrales, le tic douloureux, la névralgie, l'ulcère gastrique, la gastralgie (indigestion), les tabès, les névrites multiples, les douleurs non dues à des lésions, les troubles utérins, la dysménorrhée, l'inflammation chronique, ménorragie, avortement imminent, hémorragie post-partum, rhumatismes aigus, eczéma, prurit sénile, picotements, formulations et engourdissements de la goutte, et pour soulager les douleurs dentaires
3. Autres utilisations : pour améliorer l'appétit et la digestion, pour " l'anorexie prononcée consécutive aux maladies épuisantes ", les névroses gastriques, la dyspepsie, la diarrhée, la dysenterie, le choléra, la néphrite, l'hématurie, le diabète sucré, les palpitations cardiaques, les vertiges, l'atonie sexuelle chez la femme et l'impuissance chez l'homme. La figure 7 illustre les périodes au cours desquelles les utilisations médicales du cannabis ont débuté dans différentes régions.

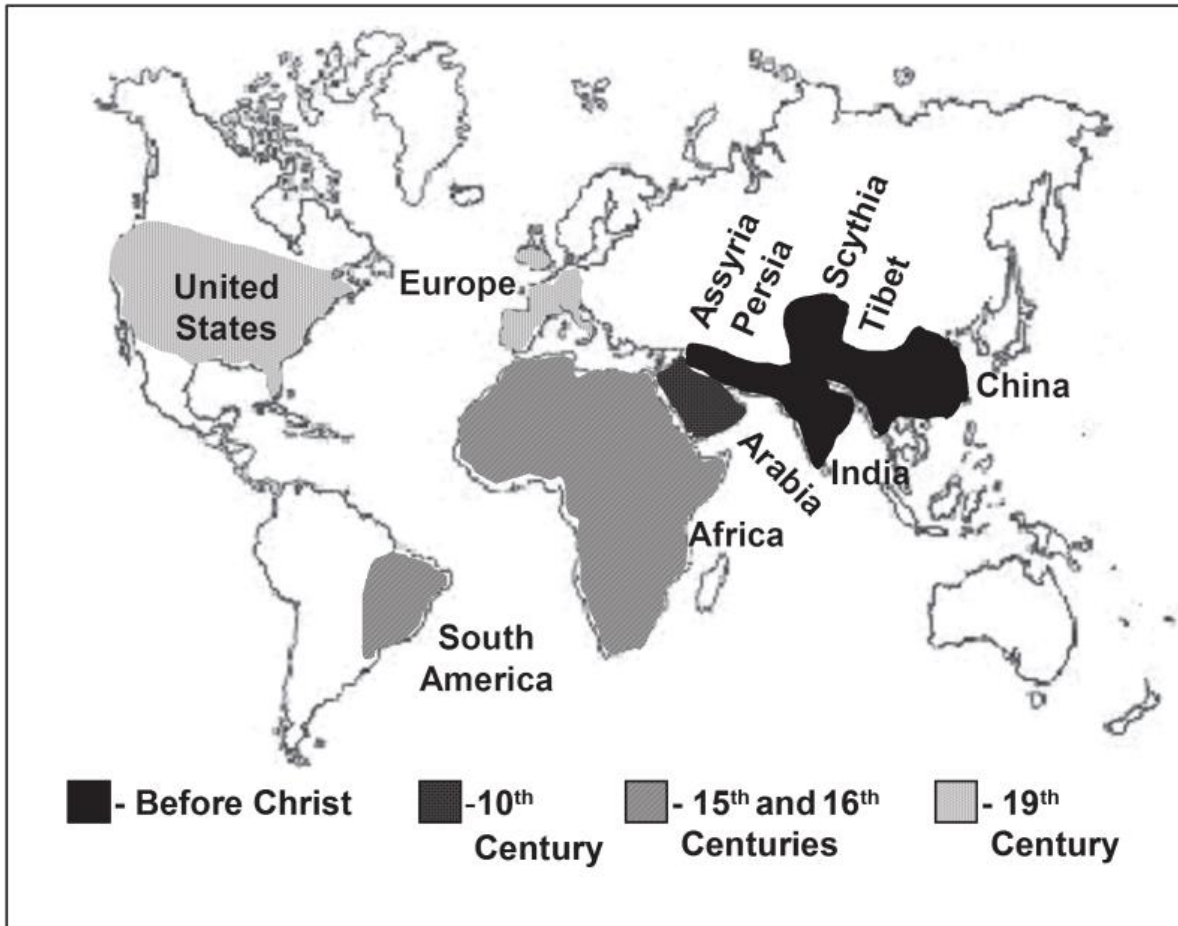


Figure 7-Âge du début de l'utilisation du cannabis comme médicament.[55]

▪ **Déclin et redécouverte**

Dans les premières décennies du 20e siècle, l'utilisation médicale occidentale du cannabis a considérablement diminué. Cela a pu se produire, entre autres facteurs, en raison de la difficulté d'obtenir des effets reproductibles, du fait de l'efficacité extrêmement variable de différents échantillons de la plante. A cette époque, le principe actif du cannabis n'avait pas encore été isolé et la drogue était utilisée sous forme de teintures ou d'extraits dont le pouvoir dépendait de différents facteurs, tels que l'origine, l'âge et le mode de préparation.[55] Par ailleurs, divers médicaments sont apparus à la fin du 19ème siècle, avec une efficacité connue pour le traitement des principales indications du cannabis. Des vaccins ont été développés pour

diverses maladies infectieuses, comme le tétanos ; des analgésiques efficaces comme l'aspirine sont apparus, et les seringues hypodermiques ont permis l'utilisation injectable de la morphine ; et, en tant que narcotique et sédatif, le cannabis a été concurrencé par des substances comme l'hydrate de chloral, le paraldéhyde et les barbituriques.[55]

Enfin, de nombreuses restrictions légales ont limité l'utilisation médicale et l'expérimentation du cannabis. Aux Etats-Unis, suite à une campagne du Federal Bureau of Narcotics, la loi Marihuana Tax Act a été adoptée en 1937. En vertu de cette loi, toute personne utilisant la plante devait s'enregistrer et payer une taxe d'un dollar par once (28,35 g), à des fins médicales, et de 100 dollars par once pour tout autre usage. Malgré la faible valeur pour l'usage médical, le non-paiement de cette taxe entraînait cependant une amende de 2.000 dollars et/ou 5 ans d'emprisonnement. Cette loi a entraîné des difficultés pour l'utilisation de la plante en raison de la paperasserie excessive et du risque de punition sévère. Lorsque la réglementation des transactions de cannabis, y compris les prescriptions, a été transférée dans la zone d'hommage, cette loi a contourné une décision de la Cour suprême qui donnait aux États le droit de contrôler les transactions commerciales et, en pratique, signifiait l'interdiction de l'utilisation du cannabis sur l'ensemble du territoire américain. Le cannabis est retiré de la pharmacopée américaine en 1941.[60]

Dans la seconde moitié du XXe siècle, le cannabis a atteint une grande importance sociale en raison de l'explosion de sa consommation à des fins hédonistes. Jusqu'à cette époque, en Occident, l'usage hédoniste de la plante était limité à de petits groupes. En Europe, des groupes d'intellectuels se réunissaient pour consommer la drogue. On trouve des descriptions de cet usage dans les romans d'écrivains français du XXe siècle, tels que Gautier et Boudelaire. Sur le continent américain, cette pratique était relativement courante chez les Noirs de la zone rurale du nord-est du Brésil depuis le XVIe siècle, qui se réunissaient les week-ends pour consommer la drogue en groupe. Cet usage s'est ensuite transmis aux pêcheurs du fleuve San Francisco et par voie maritime aux villes côtières. Au début du 20ème siècle, l'usage du cannabis au Brésil restait limité à de petits groupes socio-économiques faibles, et était connu comme "l'opium des pauvres".[55] Au Mexique, le cannabis était également utilisé par la population la plus défavorisée et c'est par les immigrants mexicains que son usage, à des fins récréatives, a atteint les États-Unis dans les premières décennies du 20ème siècle. Jusqu'aux années 1950, aux États-Unis, l'usage du cannabis était limité aux quartiers des Noirs et des immigrants hispaniques.[55]

Depuis les années 1960, l'usage récréatif du cannabis s'est rapidement répandu dans les couches les plus jeunes de la population à travers le monde occidental. Aux États-Unis, le pourcentage de jeunes adultes ayant consommé du cannabis au moins une fois est passé de 5 % en 1967 à 44 %, 49 %, 68 % et 64 % en 1971, 1975, 1980 et 1982, respectivement.[55] Cette consommation reste élevée jusqu'à aujourd'hui.[61] En 1964, la structure chimique du Δ^9 THC a été identifiée par Gaoni et Mechoulam,[62] ce qui a contribué à une prolifération d'études sur les constituants actifs du cannabis.[55]

Avec la croissance de l'intérêt scientifique pour le cannabis, ses effets thérapeutiques sont à nouveau étudiés, cette fois-ci en utilisant des méthodes scientifiques plus précises. Il existe des études, à différentes phases, sur les effets thérapeutiques du Δ^9 -THC dans des conditions telles que : l'épilepsie, l'insomnie, les vomissements, les spasmes, la douleur, le glaucome, l'asthme, l'inappétence, le syndrome de Tourette, et autres. Parmi les indications thérapeutiques du Δ^9 -THC, les suivantes sont considérées comme presque prouvées : antiémétique, stimulant de l'appétit, analgésique, et dans les symptômes de la sclérose en plaques.[63] D'autres cannabinoïdes sont également à l'étude, comme le Canabidiol (CBD), qui a des preuves d'effets thérapeutiques dans l'épilepsie, l'insomnie, l'anxiété, les inflammations, les lésions cérébrales (comme neuroprotecteur), les psychoses, et autres.[64] [65]

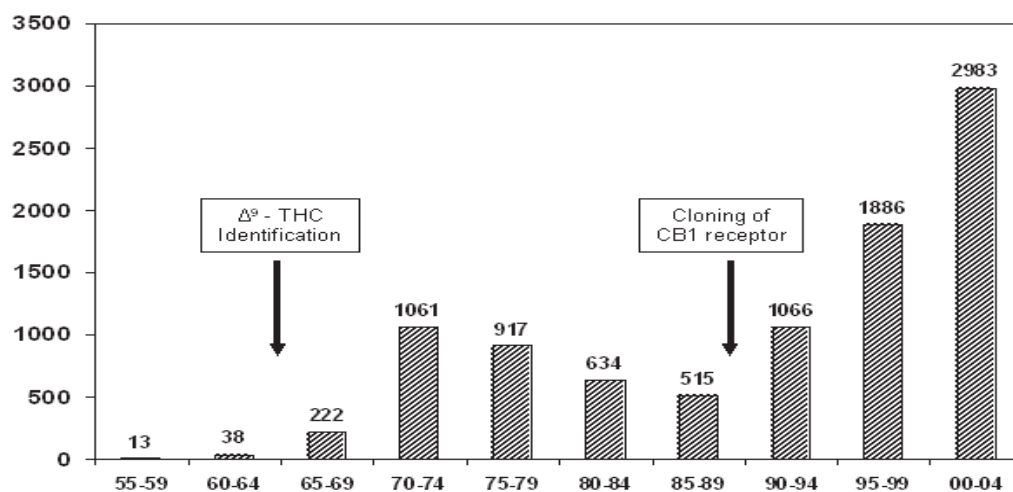


Figure 8-Nombre de publications relatives au cannabis au cours des 50 dernières années.[55]

Cependant, les produits du cannabis doivent être utilisés avec précaution car certaines études suggèrent que la consommation précoce de cannabis peut induire des déficits cognitifs et semble agir comme un facteur de risque pour l'apparition de psychoses chez les jeunes vulnérables. [66] [67]

Au début de l'année 2005, un laboratoire pharmaceutique multinational a reçu l'approbation au Canada, et demande l'autorisation au Royaume-Uni et dans l'Union européenne, de commercialiser un médicament contenant du Δ^9 -THC et du CBD pour le soulagement de la douleur neuropathique chez les patients atteints de sclérose en plaques.

Ainsi, un nouveau cycle commence pour l'utilisation des dérivés du cannabis comme médicament, cette fois-ci de manière plus conséquente que par le passé. Les structures des composés chimiques dérivés du cannabis sont désormais connues, les mécanismes de leur action sur le système nerveux sont en cours d'élucidation avec la découverte d'un système cannabinoïde endogène, et l'efficacité et la sécurité des traitements sont scientifiquement prouvées.

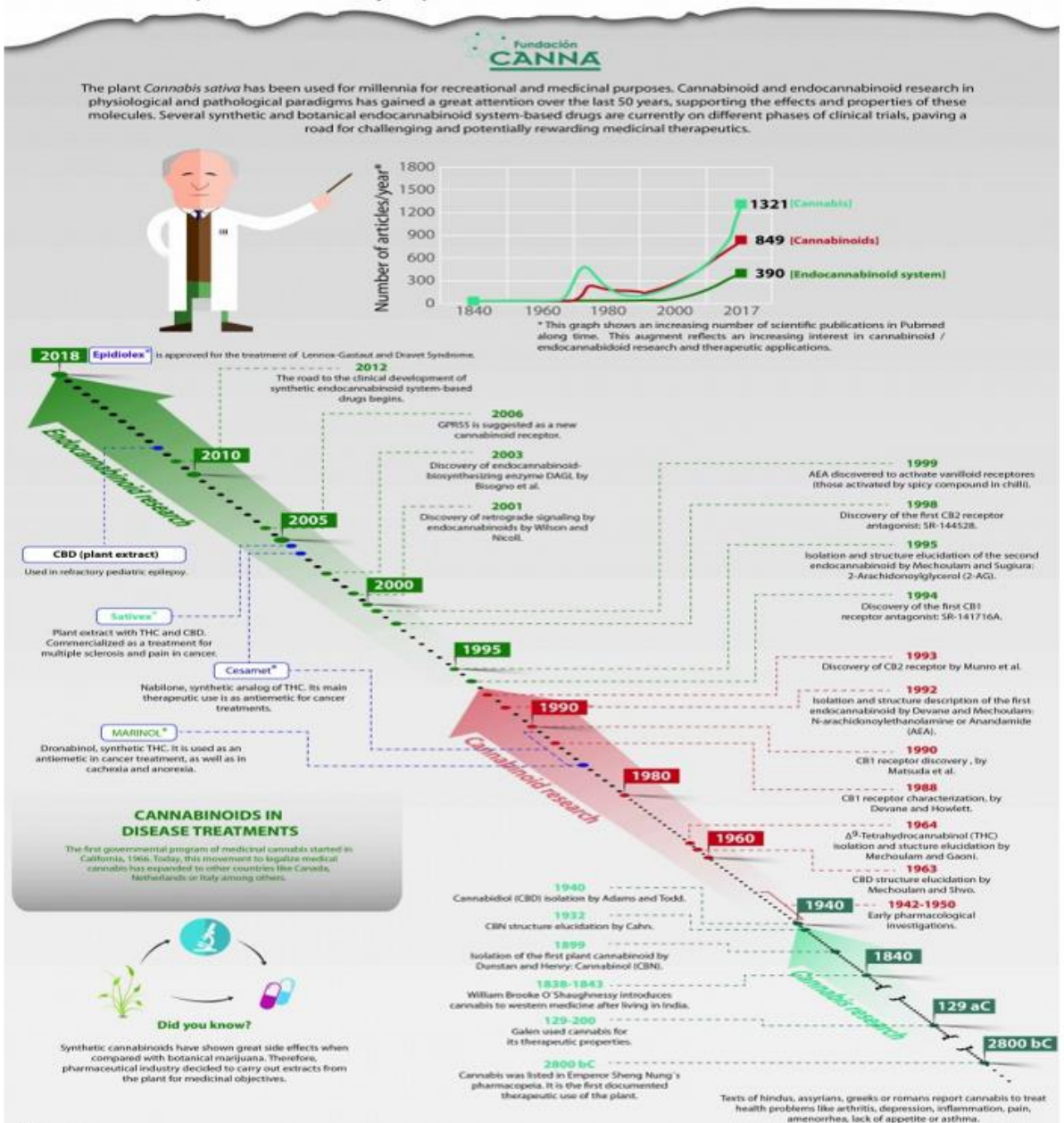


Figure 9-bref historique de la recherche sur les cannabinoïdes.[68]

4.2.1.3 Présentation du cannabis

▪ Marijuana

La marijuana ou marihuana (herbe de cannabis)[69] est constituée des fleurs et des fruits séchés ainsi que des feuilles et des tiges sous-jacentes de la plante de cannabis femelle. [70] C'est la forme la plus largement consommée,[71] contenant de 3% à 20% de THC,[72] avec des rapports allant jusqu'à 33% de THC.[73] C'est le matériel de base à partir duquel toutes les autres préparations sont dérivées. Bien que l'herbe de cannabis et le chanvre industriel dérivent de la même espèce et contiennent le composant psychoactif (THC), ce sont des souches distinctes avec des compositions biochimiques et des utilisations uniques. Le chanvre a des concentrations plus faibles de THC et des concentrations plus élevées de CBD, ce qui donne des effets psychoactifs moindres.[74]

▪ Kief

Le kief est une poudre, riche en trichomes,[75] qui peut être tamisée à partir des feuilles, des fleurs et des fruits des plantes de cannabis et consommée sous forme de poudre ou comprimée pour produire des gâteaux de haschisch.[76] Le mot "kif" dérive de l'arabe familier-كيف kēf/kīf-, qui signifie plaisir.[77]

▪ Haschich

Le haschich (également orthographié hasheesh, hashisha, ou simplement hash) est un gâteau ou une boule de résine concentrée produite à partir de kief pressé, les trichomes détachés et la matière fine qui tombe des fruits, des fleurs et des feuilles de cannabis.[73] ou en grattant la résine à la surface des plantes et en la roulant en boule. Sa couleur varie du noir au brun doré en fonction de la pureté et de la variété du cultivar dont il provient.[78] Il peut être consommé par voie orale ou fumé, et est également vaporisé, ou "vaped".[79] Le terme "rosin hash" fait référence à un produit sans solvant de haute qualité obtenu par la chaleur et la pression.[80]

▪ Teinture

Les cannabinoïdes peuvent être extraits de la matière végétale du cannabis à l'aide d'alcools forts (souvent de l'alcool de grain) pour créer une teinture, souvent appelée "dragon vert "[81] Nabiximols est un nom de produit de marque d'une société pharmaceutique fabriquant des teintures

▪ Huile de haschisch

L'huile de haschisch est une matrice résineuse de cannabinoïdes obtenue à partir de la plante de cannabis par extraction par solvant,[82] formée en une masse durcie ou visqueuse.[73] L'huile de haschisch peut être le plus puissant des principaux produits du cannabis en raison de son niveau élevé de composé psychoactif par son volume, qui peut varier en fonction du mélange d'huiles essentielles et de composés psychoactifs de la plante. L'huile de haschisch au butane et au dioxyde de carbone supercritique est devenue populaire ces dernières années.[83]

▪ Infusions

Il existe de nombreuses variétés d'infusions de cannabis en raison de la variété des solvants non volatils utilisés.[84] La matière végétale est mélangée au solvant, puis pressée et filtrée pour exprimer les huiles de la plante dans le solvant. Des exemples de solvants utilisés dans ce processus sont le beurre de cacao, le beurre laitier, l'huile de cuisson, la glycérine et les hydratants pour la peau. Selon le solvant, ceux-ci peuvent être utilisés dans les aliments à base de cannabis ou appliqués par voie topique.[85]

▪ Marihuana prensada

La Marihuana prensada ("marijuana pressée") est un produit dérivé du cannabis répandu parmi les classes inférieures d'Amérique du Sud,[84] surtout à partir des années 90. Elle est connue localement sous le nom de "paraguay" ou "paragua", car son principal producteur est le Paraguay.[86] La marijuana est séchée et mélangée à des liants qui la rendent toxique et très nocive pour la santé[84]. Elle est coupée en forme de briques (ladrillos) et vendue à bas prix en Argentine, au Brésil, au Chili, au Pérou, au Venezuela et même aux États-Unis[86].

4.2.1.4 La classification

La plante *Cannabis sativa* appartient au genre *Cannabis*. Les plantes du genre *Cannabis* peuvent se situer dans la Classification APG IV (2016), ou classification phylogénétique, est la quatrième version de classification botanique des angiospermes établie par l'Angiosperm Phylogeny Group. C'est une modification de la classification phylogénétique APG III (2009)

- Embranchement des spermatophytes: plantes à graines,

- Sous-embranchement des angiospermes: plantes à ovules protégés par des ovaires,
- Classe des dicotylédones : plantes comportant un embryon à deux cotylédons,
- Classe des Rosidées
- Sous-classe des Eurosidiées I ou Fabidées
- Ordre des rosales
- Familles des Cannabacées

La famille des Cannabacées est divisée en 2 genres : le genre *Humulus* et le genre *Cannabis*. Lorsque les noms de cannabis, *Cannabis sativa*, chanvre ou encore marijuana sont mentionnés, ils font référence à des plantes du genre *Cannabis* [87]

4.2.1.5 Description botanique du Cannabis

4.2.1.5.1 Caractéristiques macroscopiques

L'herbe de *Cannabis sativa* se caractérise par une tige érigée pouvant atteindre 1 à 6 m de haut, selon le phénotype et le chémotype. La plante entière est couverte de trichomes. Son système racinaire est ramifié latéralement, atteignant environ 30-60 cm jusqu'à 2,5 m de profondeur dans les sols meubles ou se développant très près de la surface dans des conditions de sol humide.

Les feuilles sont disposées en alternance, de forme palmée et composées de sept lobes avec de longs pétioles (2-7 cm) et des bords dentelés. La surface des feuilles est parsemée de glandes résineuses blanches à brun jaunâtre. Les inflorescences sont staminées (la fleur mâle) ou pistillées (la fleur femelle).[88]

4.2.1.5.2 Caractéristiques microscopiques

Les glandes à cannabis sont d'origine épidermique et peuvent être subdivisées en divers morphotypes, chacun d'eux étant constitué d'un pédoncule et de cellules sécrétrices.[88]



Figure 11- Photographie microscopique de trichomes de feuilles de *C. sativa*. [90]

Trichomes					
Classification	Structure	Distribution	Timing of Development/ density	Life Span	References
Non-glandular trichomes ^a	a) <i>non-cystolithic trichomes</i> : long, unicellular, smooth and curved	lower side of vegetative leaves and pistillate bracts			
	b) <i>cystolithic trichomes</i> : more squat, unicellular, claw shape, cystolith and containing calcium carbonate				
Glandular trichomes ^b	a) <i>bulbous</i> : smallest gland	vegetative leaves and pistillate bracts		the viability and functionality of secretion is correlated with senescence of epidermal cells	(Fairbairn 1972; Hammond and Mahlberg 1977; Turner <i>et al.</i> 1977, 1980b, 1981; Croteau 1988; Werker 2000; Guy and Stott 2005; Happyana <i>et al.</i> 2013)
	b) <i>capitate-sessile (unstalked)</i> : commonly simple structure, head connected directly to the mesophyll cells				
	c) <i>capitate-stalked</i> : more complex structure, their developed resin head (glandular head) resembles a golf ball sitting on a tee (the trichome stalk)	bracts and floral leaves	increases with age		
Antherial sessile trichomes ^c	larg size diameter of approximately 70-80 μm	underside of the anther lobes			

^anon-glandular trichomes are devoid of cannabinoids; ^bglandular trichomes are the principal or sole storage site of most cannabinoids; ^cmale plants develop few glandular trichomes and, consequently, produce marginal amounts of cannabinoids or terpenes.

Figure 12- Un résumé de la classification, de la structure, de la distribution, du moment de développement et de la durée de vie des trichomes de Cannabis. [88]

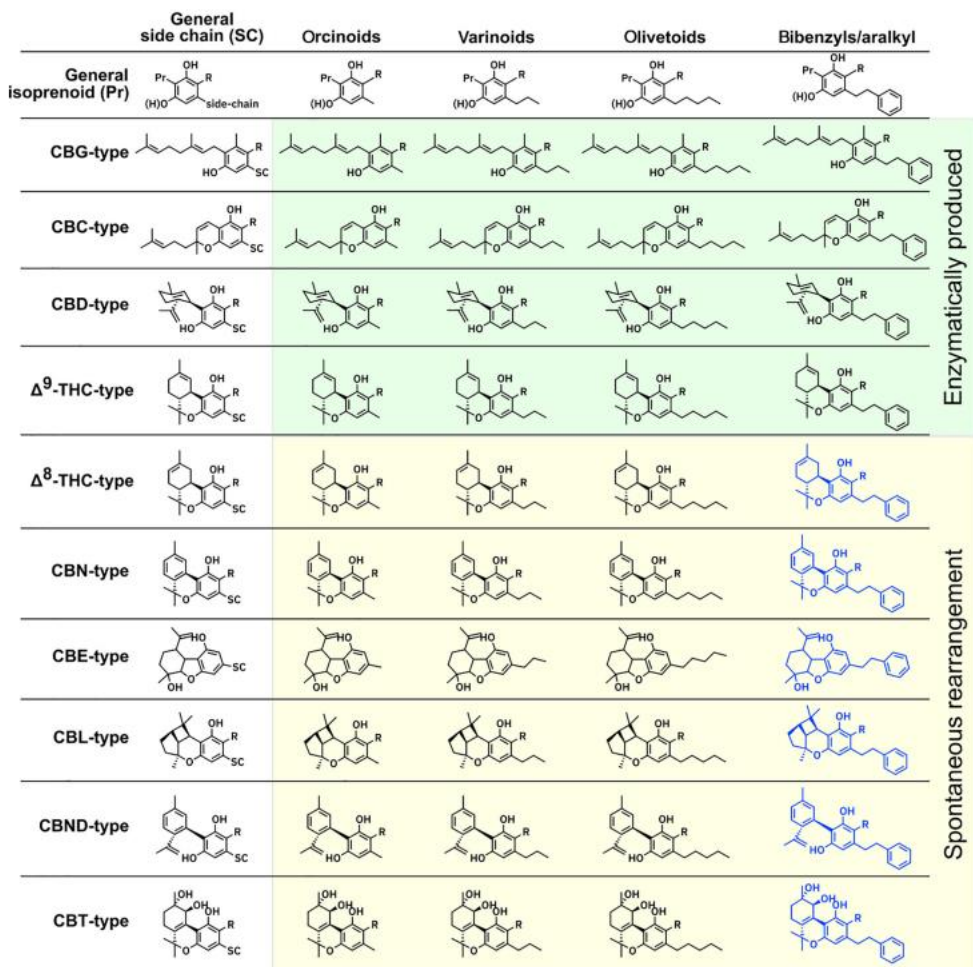
4.2.1.6 Les principes actifs de *C. Sativa*

4.2.1.6.1 Les phytocannabinoides

a. Définition

Les phytocannabinoïdes sont des produits naturels bioactifs présents dans certaines plantes à fleurs, hépatiques et champignons, qui peuvent être bénéfiques pour le traitement d'affections humaines telles que la douleur, l'anxiété et la cachexie. La biosynthèse ciblée de cannabinoïdes aux propriétés souhaitables nécessite l'identification des gènes sous-jacents et leur expression dans un hôte hétérologue approprié.

Plus de 113 cannabinoïdes différents ont été isolés de *C. sativa* et ceux-ci sont classés en types distincts : cannabigérols (CBGs), cannabichromènes (CBCs), cannabidiols (CBDs), (-)- Δ^9 -trans-tétrahydrocannabinols (Δ^9 -THCs), (-)- Δ^8 -trans-tétrahydrocannabinols (Δ^8 -THCs), les cannabicyclols (CBLs), les cannabielsoins (CBEs), les cannabinols (CBNs), les cannabiodiols (CBNs), les cannabitriols (CBTs), et les divers cannabinoïdes (Figure 13).[91] *C. sativa* produit principalement des cannabinoïdes de type alkyle qui portent un fragment isoprényle monoterpène (C10) et une chaîne latérale pentyle (C5).[91] Les constituants les plus abondants sont le trans- Δ^9 -THC, le CBD, le CBC et le CBG, ainsi que leurs formes acides respectives (Δ^9 -THCA, CBDA, CBCA et CBGA).[91]



Cannabinoides neutres: R=H

Cannabinoides acides: R=COOH

Figure 13-Aperçu des cannabinoïdes dérivés d'un squelette orcinoïde, varinoïde, olivétoïde ou bibenzyl/aralkyle.[91]

Les structures noires ont été isolées à partir de sources naturelles. Les structures bleues n'ont pas encore été trouvées in planta.

b. Sites de biosynthèse des phytocannabinoïdes et leurs rôles fonctionnels

C. sativa accumule les phytocannabinoïdes et les terpènes dans des trichomes glandulaires situés sur toutes les parties aériennes de la plante et en plus grande densité sur les fleurs femelles. On ne trouve pas de trichomes glandulaires sur les surfaces des racines, et le tissu racinaire n'accumule donc pas de phytocannabinoïdes. Les trichomes glandulaires peuvent être classés en trichomes sessiles ou en trichomes pédonculés. Il a été récemment démontré que les trichomes glandulaires pédonculés se développent à partir de trichomes sessiles. Les trichomes glandulaires accumulent les cannabinoïdes dans une cavité en forme de ballon qui est remplie de vésicules sécrétoires. Lorsqu'un trichome se rompt, par exemple lors de températures ambiantes élevées ou suite à l'herbivorie, son contenu forme un revêtement collant à la surface de la plante, orchestré par les propriétés visqueuses et non cristallisantes des cannabinoïdes. La substance nocive colle les mandibules et les pattes des herbivores potentiels et empêche la dessiccation, ressemblant au vernis cireux des cactus et autres plantes succulentes des environnements secs. La quantité de cannabinoïdes formés est en corrélation positive avec l'augmentation des températures et le stress thermique imposé, ainsi qu'avec une faible humidité du sol et une faible teneur en nutriments minéraux. Ce dernier point a été indiqué par une corrélation négative entre l'approvisionnement en minéraux et la production de cannabinoïdes. La production de cannabinoïdes peut également présenter un avantage évolutif en fonctionnant comme un écran solaire qui absorbe les rayons UV-B (280-315 nm) biologiquement destructeurs. Une augmentation significative de la production de cannabinoïdes a été mesurée dans les fleurs de Cannabis après un stress induit par les UV-B. Les phytocannabinoïdes sont donc porteurs de diverses propriétés biologiquement bénéfiques.[91]

Comparé aux rôles *in planta* des cannabinoïdes chez *C. sativa*, on sait peu de choses sur la fonction des cannabinoïdes chez les espèces de Rhododendrons. Les rhododendrons sont séparés en deux groupes principaux, les *elepidotes* et les *lepidotes*. Les *élépidotes* sont des rhododendrons à grandes feuilles qui sont dépourvus d'écailles sur leurs feuilles. Les rhododendrons *lépidotes* ont de petites feuilles couvertes d'écailles glandulaires. Les écailles sont principalement situées sur la surface abaxiale de la feuille, mais sont également présentes sur la face adaxiale (rapport environ 20:1). Ces caractéristiques morphologiques multicellulaires d'origine épidermique se composent d'un pédoncule et d'un chapeau circulaire

élargi. Les écailles des feuilles contiennent des globules lipophiles qui contiennent des métabolites spécialisés tels que des terpènes, et qui ont une fonction de dissuasion des insectes. *R. dauricum* produit du DCA qui s'accumule dans l'apoplaste des écailles glandulaires, servant probablement de barrière de défense chimique sur la base de ses activités antimicrobiennes, avec son précurseur l'acide grifolique (GA) et le produit secondaire de la réaction H₂O₂. [91]

Les hépatiques (Marchantiophyta) possèdent des corps huileux - des organites cellulaires liés à la membrane contenant des suspensions de terpénoïdes et d'huiles aromatiques dans une matrice enrichie en glucides ou en protéines. La morphologie des corps huileux est utilisée pour distinguer les différentes espèces de Marchantiophyta, et il a été proposé que les corps huileux remplissent plusieurs fonctions écologiques. En général, les hépatiques ne sont pas endommagées par les champignons et les bactéries, les larves et les adultes d'insectes, les limaces, les escargots et les petits mammifères. Les composés trouvés dans les corps gras produisent des composés piquants, odorants et/ou amers caractéristiques qui présentent un large éventail de bioactivités. Il convient de noter que la plupart des sesqui- et di-terpénoïdes produits par les hépatiques ont une configuration *cis*, contrairement à ceux que l'on trouve dans la plupart des plantes supérieures, qui ont une configuration *trans*, bien que les sesqui- et di-terpénoïdes du genre *Eremophila* et de *Solanum* spp. fassent exception.[92] En outre, les fonctions écologiques proposées des corps gras comprennent la résistance aux températures froides, à la lumière excessive, aux rayons UV et à la dessiccation. Les hépatiques sont incapables de biosynthétiser l'acide abscissique. En revanche, elles produisent l'acide lunulaire, un dihydrostilbénolide bibenzyle qui a une activité d'hormone végétale. La fonction écologique de l'acide perrottétinénique et du perrottétinène n'est pas claire, mais pourrait ressembler à celle des cannabinoïdes chez *C. sativa*. Hussain et al. ont récemment publié une étude approfondie sur les hépatiques, en particulier sur la taxonomie, la génétique, la phytochimie des cannabinoïdes et la pharmacologie de *Radula marginata*. Les mousses (Bryophyta) et les hornworts (Anthocerotophyta) ne possèdent pas de corps huileux.[91]

c. Biosynthèse des cannabinoïdes dans le *Cannabis sativa*

La voie de la biosynthèse des phytocannabinoïdes dans le cannabis a été récemment élucidée (Figure 14). La voie est divisée entre différents types de cellules et organites : le cytosol des cellules de la glande, les plastes, et la cavité de stockage extracellulaire. À partir du cytosol, la molécule précurseur, l'acide hexanoïque, est très probablement rendue disponible par le clivage oxydatif d'acides gras, comme l'acide palmitique. Le géranyl diphosphate (GPP) utilisé pour la prénylation de l'acide olivétolique (OA) provient de la voie du méthylerythritol 4-phosphate (MEP), qui fonctionne généralement dans les organelles plastidiales des cellules eucaryotes (normalement les chloroplastes). La cyclisation oxydative et le stockage des produits finaux ont lieu à l'extérieur des cellules de la glande, dans la cavité de la résine. Il reste à déterminer comment les intermédiaires de la voie sont transportés entre les différents compartiments. Il est fort probable que les protéines de transport et le trafic vésiculaire jouent un rôle clé dans la mobilisation des intermédiaires à travers l'interface morphologiquement très spécialisée entre les cellules de la glande et la cavité de stockage (Figure 14).

La biosynthèse des cannabinoïdes implique l'intégration d'étapes clés du métabolisme des polykétides et des isoprénoïdes. L'acide hexanoïque est utilisé comme molécule de départ des polykétides et est très probablement généré à partir d'acides gras en C18, qui sont successivement désaturés, peroxygénés et clivés en un produit en C6 (l'acide hexanoïque) et en C12 par l'action de désaturases, de lipoxygénases et d'hydroperoxydes lyases, respectivement. Cette voie d'accès aux composés alkyles en C6 a été suggérée par Stout et al et confirmée par Livingston et al qui ont observé une forte expression des désaturases, des lipoxygénases (LOX) et des hydroperoxydes lyases (HPL) dans les transcriptomes spécifiques des trichomes. Dans une réaction catalysée par l'enzyme 1 d'activation des acyles (AAE1), l'acide hexanoïque est converti en thioester activé hexanoyl-CoA qui est allongé avec le malonyl-CoA comme donneur de C2 dans une réaction catalysée par l'olivétol synthase (OLS) et cyclisé par l'acide olivétolique cyclase (OAC) pour produire de l'acide olivétolique (OA). La production d'OA à partir de l'acide hexanoïque a lieu dans le cytosol.[91]

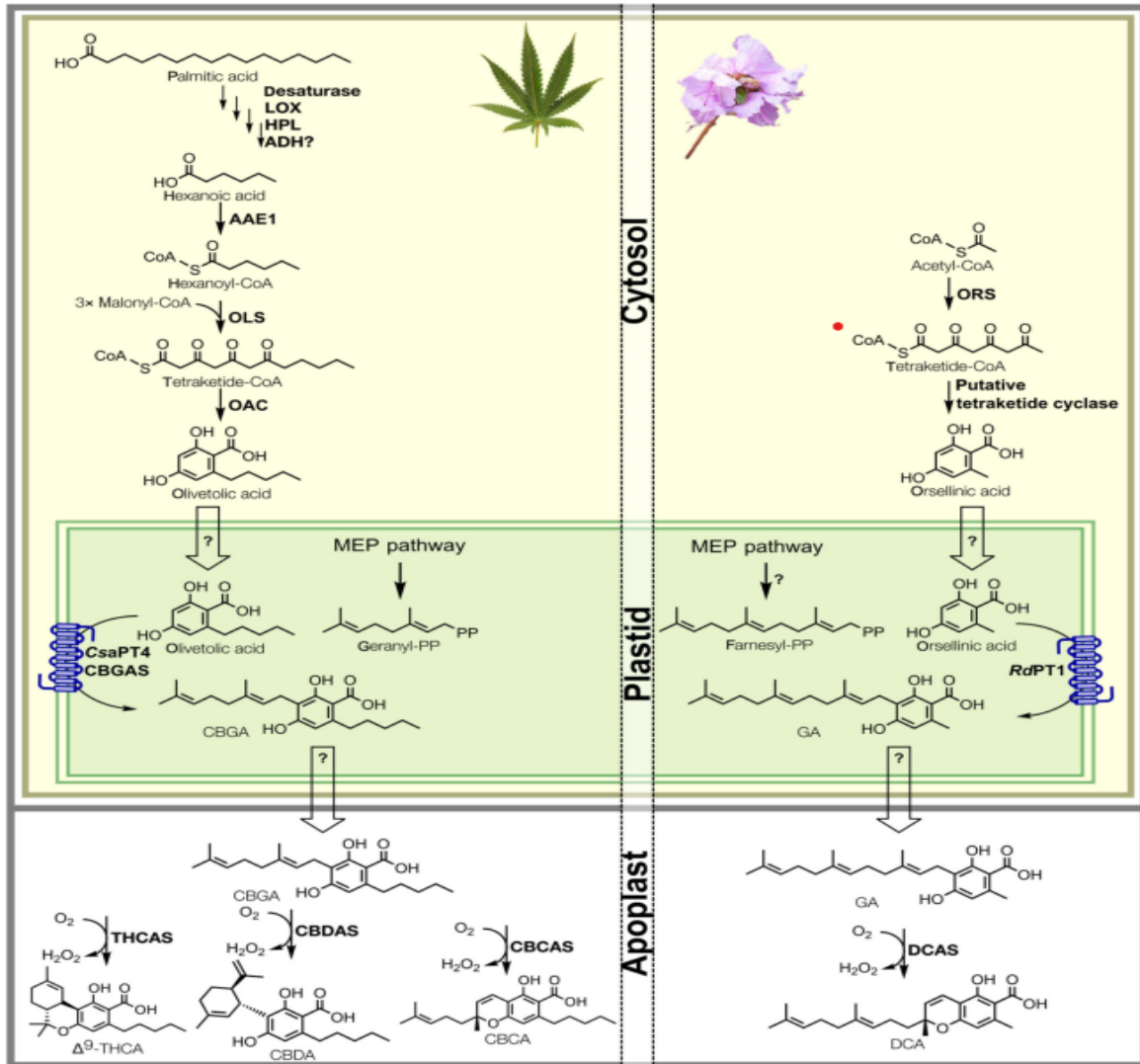


Figure 14-Distribution subcellulaire proposée des enzymes catalysant la biosynthèse des phytocannabinoïdes chez *Cannabis sativa* (à gauche) et *Rhododendron dauricum* (à droite).[91]

Les enzymes sont situées dans le cytosol (jaune), les plastes (vert) ou l'espace apoplastique (blanc). Les points d'interrogation indiquent des mécanismes de transport inconnus. La formation des polycétides a lieu dans le cytosol, la prénylation dans le plaste, et l'oxydocyclisation et le stockage dans l'apoplaste.

La GPP (isoprénoïde en C10) est synthétisée par la voie des isoprénoïdes plastidiques non mévalonate-dépendants (MEP), comme le montrent des études d'incorporation avec des précurseurs marqués au ^{13}C . L'acide cannabigérolique synthase (CBGAS, CsaPT4) utilise la GPP pour prényler l'OA, formant l'intermédiaire de branchement et le premier composé cannabinoïde de bonne foi, le CBGA. Le CBGA est le précurseur direct des cannabinoïdes communs qui sont décorés d'une chaîne latérale pentyle alkylique. CBGAS est une prényltransférase aromatique transmembranaire (aPT) et porte un signal de localisation dans les plastes. Il reste à déterminer dans quelle membrane plastidique CBGAS est intégrée et si son site actif fait face à la face interne ou externe de cette membrane. Les flavoprotéines Δ^9 -tetrahydrocannabinolic acid synthase (THCAS) et cannabidiolic acid synthase (CBDAS) sont sécrétées dans l'espace extracellulaire et convertissent le CBGA en Δ^9 -THCA et CBDA, respectivement. Ces conversions se déroulent comme des réactions de cyclisation oxydative, via la réduction de l'oxygène moléculaire (O_2), qui génèrent du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) comme produit secondaire. Le mécanisme de réaction de l'acide cannabichroménique synthase (CBCAS) dépend très probablement aussi du FAD et de l' O_2 , même si l'enzyme a été initialement signalée comme étant indépendante des cofacteurs flavine et de l' O_2 . À cette époque, la CBCAS, la CBDAS et la THCAS étaient toutes considérées comme des oxydoréductases qui ne nécessitaient ni cofacteurs ni coenzymes. Le CBDAS et le THCAS ont ensuite été caractérisés comme des flavoprotéines qui dépendent strictement de la présence de O_2 comme accepteur d'électrons, tout comme l'acide daurichroménique synthase (DCAS). La grande similitude de séquence entre la CBCAS et la THCAS (96 % au niveau des nucléotides) indique que la CBCAS est une flavoprotéine O_2 -dépendante qui catalyse l'oxydocyclisation du CBGA en CBCA avec H_2O_2 comme produit secondaire. Toutes ces oxydocyclases portent un peptide signal de sécrétion et sont exportées vers l'espace résineux extracellulaire. Les THCAS et CBDAS ont une activité catalytique dans l'espace résineux, mais il reste à démontrer si leur activité est exclusive à l'espace extracellulaire.

Le Δ^9 -THCA, le CBDA et le CBCA sont les produits finaux de la biosynthèse enzymatique des cannabinoïdes à chaîne latérale pentyle. Lorsqu'ils sont exposés à la chaleur (pyrolyse pendant le fumage ou la cuisson), aux radiations ou spontanément pendant le stockage, les composés subissent des réactions de décarboxylation et de " réarrangement

spontané ". Les cannabinoïdes ayant des chaînes latérales alkyles inhabituelles (C1-C4) sont produits par les mêmes enzymes, mais à partir des acyles gras à chaîne courte respectifs et avec une affinité moindre (acétyl-CoA, propanoyl-CoA, butanoyl-CoA ou pentaoyl-CoA, respectivement).[91]

d. Biosynthèse et production biotechnologique des cannabinoïdes

La production biotechnologique de cannabinoïdes nécessite un système biologique capable de fournir un approvisionnement cellulaire en unités isoprénoïdes précurseurs, une expression coordonnée de tous les gènes codant pour les enzymes catalysant l'ensemble de la voie de biosynthèse du cannabinoïde souhaité, et éventuellement une ingénierie enzymatique pour utiliser des molécules de départ spécifiques. Les sources végétales actuellement connues à partir desquelles les gènes de biosynthèse peuvent être obtenus sont *Cannabis sativa*, *Rhododendron dauricum* et *Radula marginata*. Une approche de biologie synthétique impliquerait probablement des utilisations combinatoires des gènes codant pour des enzymes biosynthétiques ayant des propriétés catalytiques optimales, indépendamment de l'espèce végétale. L'interaction fonctionnelle pour éviter l'autotoxicité due à l'accumulation de niveaux élevés d'intermédiaires est également un paramètre de sélection dans de telles approches.[91]

4.2.1.6.2 Les terpènes

a. Définition

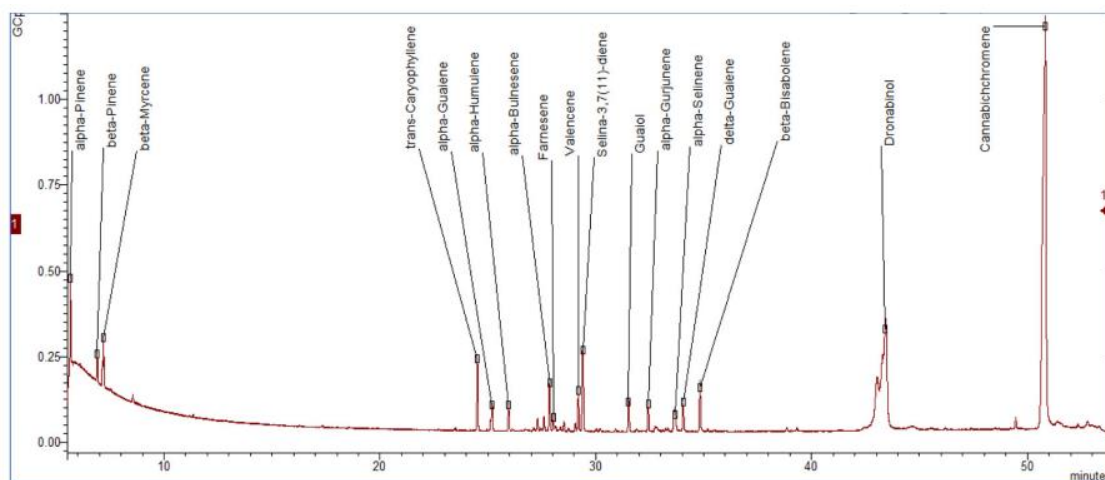
Les terpènes sont les principaux constituants des huiles essentielles et sont responsables des caractéristiques de l'arôme du cannabis. Avec les cannabinoïdes, les terpènes illustrent un effet synergique et/ou d'entourage et leurs interactions n'ont fait l'objet que de spéculations au cours des dernières décennies. On a identifié des centaines de terpènes qui font allusion aux attributs sensoriels du cannabis, contribuant largement aux expériences du consommateur et au prix du marché. Ils renforcent également de nombreux avantages thérapeutiques, notamment en aromathérapie. Pour faire la lumière sur l'importance des terpènes dans l'industrie du cannabis, l'objectif est de décrire morphologiquement les sources de terpènes de cannabis et d'expliquer la biosynthèse et la diversité des profils de terpènes dans différents chémovars de cannabis.[93]

b. Biosynthèse des terpènes dans le cannabis

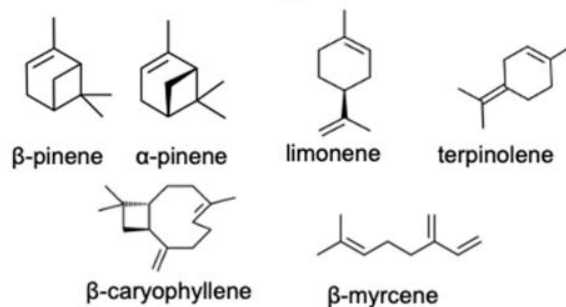
L'énergie nécessaire à la croissance et au développement des plantes provient de la photosynthèse, de la respiration et de la transpiration avec O₂, CO₂, nutriments et eau. L'énergie est restituée sous forme d'ingrédients chimiques primaires que les plantes exploitent ensuite. Ces métabolites primaires comprennent les glucides, les lipides, les protéines et les acides nucléiques. Cependant, au cours des cycles de croissance et de reproduction, les plantes peuvent être soumises à des stress, notamment des conditions environnementales difficiles ou des parasites et herbivores. Les plantes produisent alors différents groupes de composés appelés métabolites secondaires qui sont utilisés comme moyens de défense contre ces défis. Par exemple, elles peuvent produire des composés qui attirent les pollinisateurs, notamment les oiseaux, pour les aider dans le processus de fertilisation ou de dispersion des graines.[93] Ces composés sont produits sous différentes formes et sont exploités pour leurs fonctionnalités biologiques; par exemple, les alcaloïdes tels que la morphine et la codéine dans l'opium sont psychoactifs et soulagent la douleur des mammifères. Les composés phénoliques et les flavonoïdes présents dans la peau des fruits et des baies possèdent une activité antioxydante. Les composés soufrés tels que l'allicine dans l'ail peuvent être utilisés pour réduire les lipoglycérides dans le sang et ont également la capacité de stimuler l'appétit. Le glycoside de saponine présent dans les noix de lavage peut être utilisé comme tensioactif. Enfin, les terpénoïdes, qui sont les principaux ingrédients présents dans les plantes contenant des huiles essentielles, sont utilisés comme additifs alimentaires et certains présentent des capacités psychoactives et des caractéristiques aromatiques comme celles que l'on trouve dans le cannabis. Les terpènes sont des hydrocarbures comportant de petites unités isoprènes liées les unes aux autres pour former des chaînes, tandis que les terpénoïdes sont des terpènes contenant de l'oxygène. Trois types de terpènes/terpénoïdes sont généralement présents dans la plante de cannabis : (i) les monoterpènes (10C) composés de deux unités isoprènes ; (ii) les sesquiterpènes (15C) composés de trois isoprènes ; (iii) les diterpènes (20C) composés de quatre isoprènes ; et (iv) les triterpènes (30C) composés de six isoprènes.

À ce jour, plus de 200 substances volatiles ont été signalées pour les différents génotypes de cannabis, dont 58 monoterpènes et 38 sesquiterpènes ont été caractérisés. La figure 9a illustre un chromatogramme de l'extrait terpénique du tissu floral du cannabis. Entre autres, les

principaux composants monoterpéniques sont le limonène, le β -myrcène, l' α -pinène et le linalol avec des traces d' α terpinolène et de tran-ocimène(Figure 9b), tandis que les sesquiterpènes prédominants sont l'E Caryophyllène, l'oxyde de caryophyllène, le E- β -farnésène et le β -caryophyllène. Les cannabinoïdes sont biologiquement synthétisés à partir de structures diterpéniques pour former des terpénoïdes phénoliques, qui représentent près d'un quart de tous les métabolites. Ainsi, la combinaison des terpènes fournit des arômes uniques aux différentes souches.[93]



(a)



(b)

Figure 15- Chromatogramme en phase gazeuse équipé d'une spectrométrie de masse (GC-MS) de l'extrait de terpènes de cannabis (butanol) provenant du tissu floral de *Cannabis sativa* L. (a) et des chémovars de terpènes prédominants (b). [93]

Indique la fleur de cannabis séchée (0,2 g) extraite avec du propanol par la méthode assistée par ultrasons et l'analyse par chromatographie en phase gazeuse avec spectrométrie de masse (GC-MS) a été réalisée selon le protocole décrit précédemment.[93]

La biosynthèse de ces terpènes à métabolites secondaires commence avec les précurseurs isoprénoïdes diphosphates communs (5C) par deux voies, la voie plastidiale du méthylerythritol phosphate (MEP) et la voie cytosolique du mévalonate (MEV). Ces voies régulent les différents substrats disponibles pour la synthèse des terpènes (TPS). La MEP convertit le pyruvate et le glycéraldéhyde-3-phosphate (G3P) en blocs de construction à 5 carbones, l'isopentenyl diphosphate (IPP) et le diméthylallyl diphosphate (DMAPP) dans les plastes. La voie MEV, quant à elle, transforme trois unités d'acétyl-CoA en IPP, qui est ensuite isomérisé en DMAPP par l'IPP isomérase dans le cytosol. L'IPP et le DMAPP sont condensés en diphosphates isoprénoïdes à chaîne plus longue qui comprennent le géranyl diphosphate (GPP) et le farnésyl diphosphate (FPP). Ces isoprénoïdes diphosphates linéaires sont des substrats pour les monoterpènes synthases (mono-TPS) et les sesquiterpènes synthases (sesqui-TPS), respectivement, qui diversifient ces précurseurs par des modifications enzymatiques telles que l'hydroxylation, la déshydrogénation, l'acylation et la glycosylation dans les diverses gammes de mono- et sesquiterpènes. La GPP est également un élément constitutif de la biosynthèse des cannabinoïdes (Figure 17).

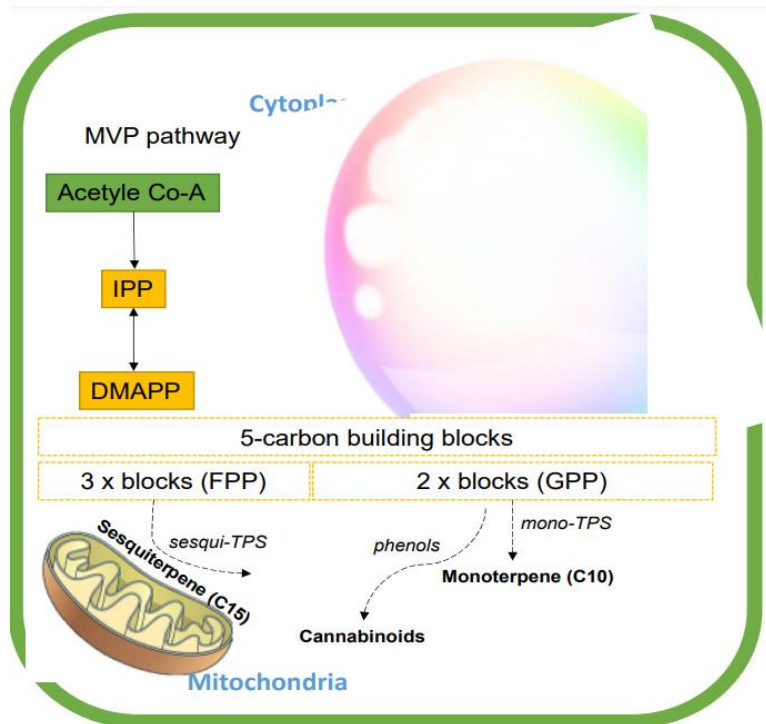


Figure 16-La voie de biosynthèse des terpènes dans le cannabis.[93]

La voie de biosynthèse des cannabinoïdes implique le processus de liaison chimique du phénol avec les terpènes pour former les formes acides non activées qui déterminent en grande partie leur puissance et leurs propriétés pharmaceutiques, notamment le cannabichromène (CBC), l'acide cannabidiolique (CBDA), le cannabigérol (CBG), le cannabinol (CBN), la cannabidivarine (CBDV), l'acide cannabidivarique (CBDVA), l'acide cannabigérolique (CBGA), le cannabicyclol (CBL), le delta 8-THC, l'acide tétrahydrocannabinolique (THCA) et la tétrahydrocannabivarine (THCV). Ces composés, ainsi que les terpènes, sont produits dans les structures de trichomes disponibles sur la fleur de cannabis femelle. Les cannabinoïdes naturels les plus concentrés dans le cannabis sont l'acide cannabidiolique (CBDA) et l'acide Δ^9 -tétra-hydrocannabinoïque (Δ^9 -THCA). Les métabolites psychoactifs tels que le delta 9-THC et le CBD non psychoactif sont ensuite activés par décarboxylation par des traitements thermiques. Elle est également favorisée par plusieurs facteurs tels que le temps de stockage et l'utilisation de conditions alcalines. Vous trouverez ci-dessous les principaux groupes de terpènes du cannabis et leurs propriétés synergiques et fonctionnelles.[93]

4.2.1.6.3 Monoterpènes du cannabis

L' α -pinène et le β -pinène inhibent l'activité de l'acétylcholinestérase dans le cerveau. Par conséquent, on prétend qu'ils aident la mémoire et minimisent le dysfonctionnement cognitif induit par l'intoxication au THC.[93] L'odeur caractéristique du pin possède une activité antiseptique. Le β -myrcène est connu pour avoir l'effet analgésique du THC et du CBD en stimulant la libération d'opioïdes endogènes par le mécanisme dépendant des récepteurs α 2-adrénergiques. Ainsi, si le niveau de myrcène est $>0,5\%$, il peut entraîner un effet de "couch lock" alors que de faibles niveaux de myrcène ($<0,5\%$ de myrcène) peuvent produire une énergie plus élevée. Ce composé offre un parfum musqué ou semblable à celui du houblon, avec des fonctions antioxydantes et anticarcinogènes. Même s'il a été postulé que le limonène de l'arôme d'agrumes a une voie MVP Cytoplasme Acétyl Co-A pyruvate G3P IPP DMAPP voie MEP Plastid IPP DMAPP Blocs de construction à 5 carbones 3 x blocs (FPP) 2 x blocs (GPP) Mitochondrie Sesquiterpène (C15) sesqui-TPS mono-TPS Monoterpène (C10) phénols Cannabinoïdes faible affinité pour les récepteurs cannabinoïdes, ce monoterpène augmente le niveau de sérotonine et de dopamine, induisant ainsi les effets anxiolytiques, anti-stress et sédatifs du CBD. Le parfum floral du linalol pourrait aider à combattre l'anxiété grâce à l'aromathérapie.[93]

4.2.1.6.4 Sesquiterpènes du cannabis

Le β -caryophyllène, un arôme d'épice (poivre), est le sesquiterpénoïde le plus disponible dans les plantes et extraits de cannabis, surtout après décarboxylation par la chaleur. C'est un agoniste du récepteur CB2 sans psychoactivité. Il est également responsable des effets anti-inflammatoires du cannabis. Ce sesquiterpène est également reconnu pour ses effets gastroprotecteurs, analgésiques, anticancérogènes, antifongiques, antibactériens, antidépresseurs, anti-inflammatoires, antiprolifératifs, antioxydants, anxiolytiques, analgésiques et neuroprotecteurs. L'oxyde de caryophyllène qui donne l'odeur de la mélisse est reconnu pour ses propriétés antifongiques et insecticides.[93]

4.2.2 La pharmacocinétique et la pharmacodynamique des cannabinoïdes

La pharmacocinétique et les effets observés avec les médicaments à base de cannabis dépendent de la formulation et de la voie d'administration.[33] [34]

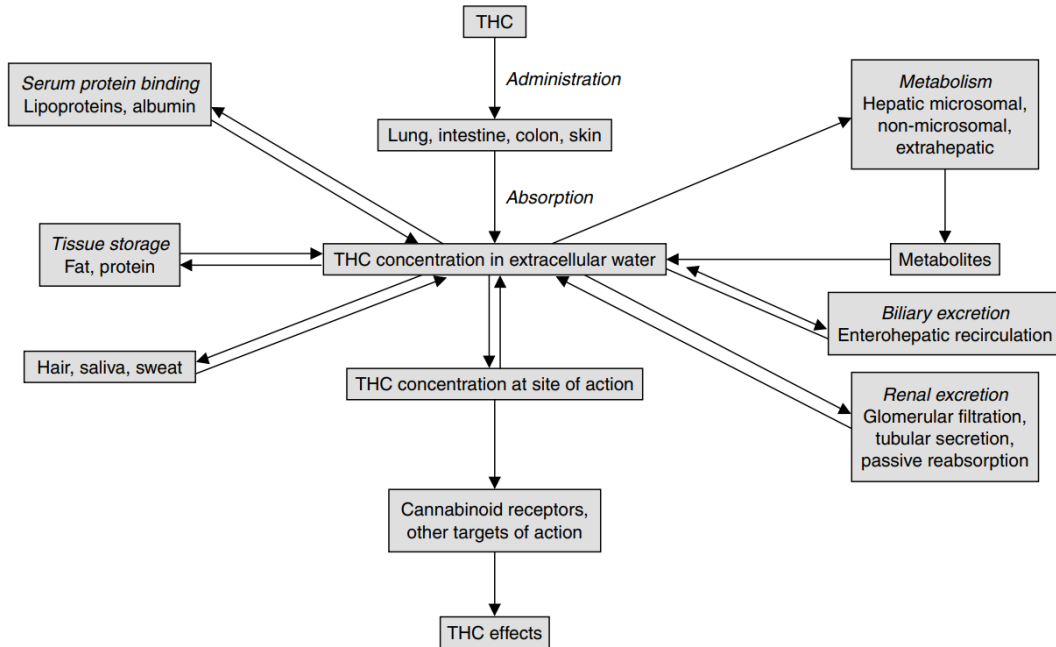


Figure 17-Propriétés pharmacocinétiques du Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC)[35]

4.2.2.1 Absorption

Les cannabinoïdes administrés par inhalation présentent une pharmacocinétique similaire à ceux administrés par voie intraveineuse.[36] Après inhalation, les concentrations plasmatiques maximales de THC et de CBD sont atteintes rapidement (dans les 3 à 10 minutes)[36] [37] et les concentrations maximales sont plus élevées par rapport à l'ingestion orale.[33] [38] La biodisponibilité du THC après inhalation serait comprise entre 10 % et 35 %, [36] ce qui est attribuable à la variabilité (à la fois intra et inter-sujets) des caractéristiques de l'inhalation (nombre, durée et intervalle des bouffées, temps de maintien de la respiration, volume d'inhalation), du dispositif d'inhalation, [39] [40] de la taille des particules inhalées et du site de dépôt dans le système respiratoire.[39] La biodisponibilité systémique moyenne du CBD inhalé est de 31 % et son profil de concentration plasmatique en fonction du temps est similaire à celui du THC.[36] [37]

Fumer est la voie d'administration la plus courante du cannabis récréatif.[33] On a observé que la concentration maximale de THC et l'aire sous la courbe (AUC) étaient plus élevées chez les fumeurs fréquents que chez les fumeurs occasionnels, ce qui est probablement dû à un fumage plus efficace chez les fumeurs fréquents.[33] [41]

L'utilisation d'un vaporisateur pour administrer les composants cannabinoïdes évite les risques respiratoires associés au fait de fumer du cannabis, et l'exposition aux composants pyrolytiques toxiques formés par la combustion.[42] La pharmacocinétique des cannabinoïdes vaporisés et fumés est comparable.[33]

L'administration de cannabinoïdes par inhalation ou par voie oromucosale évite ou réduit le métabolisme de premier passage hépatique important observé après l'administration orale de cannabinoïdes.

Les préparations oromucosales [par exemple, le spray oromucosal Sativex® (nabiximols)] sont rapidement absorbées par la muqueuse buccale (et sont donc utiles pour les symptômes nécessitant un soulagement rapide), produisant des concentrations plasmatiques de médicament plus élevées que celles obtenues par voie orale, mais réduites par rapport au THC inhalé. Cependant, une partie de la dose peut être avalée et absorbée par voie orale.[36]

Le THC et le CBD sont tous deux très lipophiles et ont une faible biodisponibilité orale (estimée à 6 % seulement).[43] [44] Les formulations orales de THC présentent une absorption variable et subissent un métabolisme de premier passage hépatique important,[45] ce qui entraîne une concentration plasmatique maximale de THC plus faible que par inhalation[46] et un délai plus long (~120 min) pour atteindre la concentration maximale.[36] Après l'administration orale de CBD, un profil de concentration plasmatique en fonction du temps similaire à celui du THC oral a été observé. Sur la base de ce profil, les formulations orales peuvent être utiles pour les patients nécessitant un soulagement symptomatique sur une plus longue période.

L'administration transdermique des cannabinoïdes évite le métabolisme de premier passage hépatique, mais leur nature extrêmement hydrophobe limite la diffusion à travers la couche aqueuse de la peau. Un transport cutané efficace ne peut être obtenu qu'en améliorant la perméation. [36]

Des études *in vitro* sur la peau humaine ont déterminé que la perméabilité du CBD était 10 fois plus élevée que celle du delta-9-THC et du delta-8-THC (moins puissant mais plus stable que le delta-9-THC), ce qui est cohérent avec le fait que le CBD est relativement moins lipophile.

Après l'application d'un patch transdermique sur des cobayes glabres (avec un coefficient de perméabilité du delta-8-THC comparable à celui de la peau humaine), la concentration plasmatique à l'état d'équilibre du delta-8-THC a atteint 4,4 ng/ml en 1,4 h et s'est maintenue pendant ≤ 48 h. L'absorption à partir des patchs, influencée par des facteurs incluant le flux sanguin local et la perméabilité de la peau, peut être altérée chez les sujets cachectiques par rapport aux sujets de poids normal. Bien que l'administration transdermique ne soit actuellement pas utilisée en clinique, elle pourrait avoir une utilité future dans le contexte des nausées, des vomissements et de l'anorexie.[36]

4.2.2.2 Distribution

Les cannabinoïdes se distribuent rapidement dans les organes bien vascularisés (par exemple, poumon, cœur, cerveau, foie), avec un équilibre ultérieur dans les tissus moins vascularisés. La distribution peut être affectée par la taille et la composition du corps, ainsi que par des états pathologiques influençant la perméabilité des barrières sang-tissus.

En cas d'utilisation chronique, les cannabinoïdes peuvent s'accumuler dans les tissus adipeux. La libération et la redistribution ultérieures (par exemple dans le contexte d'une perte de poids) peuvent entraîner la persistance de l'activité cannabinoïde pendant plusieurs semaines après l'administration.

4.2.2.3 Métabolisme

Le métabolisme du THC est principalement hépatique, via les isozymes CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 du cytochrome P450 (CYP 450). Le THC est principalement métabolisé en 11-hydroxyTHC (11-OH-THC) et 11-carboxy-THC (11-COOH-THC), qui subit une glucuronidation et est ensuite excrété dans les fèces et l'urine. Le métabolisme se produit également dans les tissus extra-hépatiques qui expriment le CYP450, notamment l'intestin grêle et le cerveau. Le métabolite 11-OH-THC aurait une activité psychoactive.

Il est important de noter que le THC lipophile est capable de traverser le placenta et est excrété dans le lait maternel, ce qui suscite des inquiétudes quant à sa toxicité pour le cerveau en développement.

Le CBD est également métabolisé par voie hépatique, principalement par les isozymes CYP2C19 et CYP3A4, ainsi que par les CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9 et CYP2D6. Après hydroxylation en 7-hydroxy cannabidiol (7-OH-CBD), il y a un autre métabolisme hépatique et une excrétion fécale ultérieure, et, dans une moindre mesure, urinaire, de ces métabolites.

On sait peu de choses sur l'activité pharmacologique des métabolites du CBD chez l'homme.[36]

4.2.2.4 Élimination

Les estimations de la demi-vie d'élimination du THC varient. Un modèle pharmacocinétique de population a décrit une demi-vie initiale rapide (environ 6 min) et une demi-vie terminale longue (22 h), cette dernière étant influencée par l'équilibrage entre les compartiments de stockage des lipides et le sang.

Une demi-vie d'élimination relativement plus longue est observée chez les gros consommateurs, attribuable à une redistribution lente à partir des compartiments profonds tels que les tissus adipeux.

Par conséquent, des concentrations de THC > 1 µg l⁻¹ peuvent être mesurables dans le sang des gros consommateurs plus de 24 heures après la dernière consommation de cannabis.

Le CBD a également été signalé comme ayant une longue demi-vie d'élimination terminale, la demi-vie moyenne après administration intraveineuse étant observée à 24 ± 6 h et après inhalation à 31 ± 4 h. Une étude sur l'administration orale quotidienne répétée de CBD a révélé une demi-vie d'élimination allant de 2 à 5 jours.[36]

4.2.2.5 Interactions potentielles

Les informations sur la relation dose-effet et les interactions médicamenteuses font défaut.

Il existe un potentiel d'interactions pharmacocinétiques entre le THC et le CBD et d'autres médicaments, via l'inhibition ou l'induction d'enzymes ou de transporteurs, ainsi que des interactions pharmacodynamiques entre médicaments.

Le cannabis et le tabac induisent tous deux le CYP1A2, et cette induction s'ajoute lorsqu'ils sont fumés ensemble. Cela peut être significatif chez un patient recevant en même temps un médicament métabolisé par le CYP1A2.

Il existe des rapports de cas de manie résultant de la co-administration de cannabis avec de la fluoxétine (potentiellement médiée par le CYP2D6), et de délire et d'hypomanie avec du disulfiram (mécanisme non élucidé).

Une étude *in vitro* a rapporté que le CBD inhibe significativement le transport des médicaments médié par la glycoprotéine P, ce qui suggère que le CBD pourrait potentiellement influencer l'absorption et la disposition d'autres médicaments coadministrés. L'administration simultanée de rifampicine (un inducteur du CYP3A4) a réduit de manière significative les concentrations plasmatiques maximales de CBD, tandis que l'administration simultanée de kétoconazole, un inhibiteur du CYP3A4, a presque doublé les concentrations plasmatiques maximales du médicament.[36]

In vitro, on a observé que le CBD était un puissant inhibiteur des enzymes CYP2C19. Par conséquent, les cliniciens doivent garder à l'esprit le risque d'interactions médicamenteuses. Par exemple, le clobazam est converti par le CYP3A4 en son métabolite actif, le N-desméthylclobazam, qui est ensuite converti par le CYP2C19 en un métabolite inactif. Le bénéfice causal du CBD dans la réduction de la fréquence des crises convulsives, rapporté dans un essai contrôlé randomisé du cannabidiol pour le syndrome de Dravet, est difficile à vérifier, étant donné qu'il a été démontré que l'inhibition du métabolisme du clobazam par le CBD entraînait une augmentation jusqu'à huit fois de la concentration de clobazam. L'augmentation des effets indésirables dans le groupe CBD par rapport au groupe placebo (y compris la somnolence, la léthargie et la fatigue) pourrait être attribuée à l'augmentation des concentrations de clobazam et de N-desméthylclobazam. [36]

4.2.2.6 Pharmacodynamique

Le cannabis produit une sédation et des interactions pharmacodynamiques significatives peuvent se produire s'il est administré avec d'autres médicaments déprimeurs du SNC (tels que les sédatifs ou les hypnotiques), via une potentialisation des effets centraux. Chez des volontaires humains, on a constaté que l'éthanol augmentait les taux plasmatiques de THC et l'effet subjectif du cannabis fumé.

La consommation de cannabis est associée à une toxicité à la fois pathologique et comportementale. Les contre-indications aux thérapies cannabinoïdes comprennent les maladies psychiatriques, cardiovasculaires, rénales ou hépatiques importantes. Le THC entraîne une dégradation des performances en fonction de la dose. Après l'inhalation d'une dose unique de THC, l'altération des performances est la plus importante au cours de la première heure suivant l'inhalation et diminue au cours des 2 à 4 heures suivantes. Des troubles cognitifs et psychomoteurs importants sont associés à des concentrations sanguines de THC supérieures à 5 ng ml⁻¹. Chez des volontaires sains, l'administration de THC a produit des symptômes psychotiques, une altération de la perception, une augmentation de l'anxiété et des déficits cognitifs. Les cannabinoïdes peuvent induire une tachycardie, probablement par agonisme direct des récepteurs CB1 dans le tissu cardiaque. La toxicité cardiaque peut se produire par une hypertension et une tachycardie additives avec les amphétamines, la cocaïne, l'atropine ou d'autres agents sympathomimétiques.[36]

On a signalé que l'administration simultanée de CBD réduisait les effets psychotropes et cardiovasculaires indésirables associés au THC (tachycardie).

Le CBD a été associé à la fatigue et à la somnolence, potentiellement composées par la co-administration avec des médicaments actifs sur le SNC.

Le cannabis à forte teneur en THC est associé à une plus grande sévérité de la dépendance par rapport au cannabis à faible teneur en THC.

Un vaste échantillon national représentatif d'adultes américains a déterminé que la probabilité cumulative à vie de passer de la consommation de cannabis à la dépendance était de 8,9 %, le risque de passage à la dépendance étant accru par des antécédents de comorbidité psychiatrique ou de toxicomanie. [36]

En général, les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques actuellement disponibles ont été obtenues à partir d'études sur des volontaires sains ou des consommateurs de cannabis. Les données pharmacocinétiques dérivées de telles études ne peuvent pas être simplement extrapolées à des groupes de patients plus vulnérables ou à la population naïve de cannabis. Les variables spécifiques aux patients qui influencent la pharmacocinétique des cannabinoïdes peuvent inclure l'historique de la consommation de cannabis, la pharmacogénétique, la taille et la composition du corps, l'état de la maladie, le régime alimentaire, le microbiome et d'autres facteurs inconnus.

Il existe peu de données concernant l'efficacité et la sécurité de la consommation de cannabis chez les sujets âgés. Cette population peut bénéficier de ses avantages symptomatiques et palliatifs potentiels mais, dans un contexte de comorbidité, de polypharmacie et de vulnérabilité cognitive accrue, elle est prédisposée à des manifestations plus sévères d'effets indésirables tels que la sédation, avec pour conséquence un risque accru de chutes. Les paramètres pharmacocinétiques influencés par l'âge, tels que la réduction de la clairance hépatique et rénale, et l'augmentation relative de la graisse corporelle et, par conséquent, de la Vd, peuvent entraîner une augmentation de la biodisponibilité du THC et une prolongation de la demi-vie.

Pour la plupart des formulations de cannabinoïdes, il existe des données limitées relatives à leurs profils pharmacocinétiques, qui sont susceptibles de démontrer une variabilité inter- et intrapatient. Il convient d'être prudent dans l'extrapolation des données entre les différentes voies d'administration et formulations, dont la sélection doit être adaptée en fonction des besoins individuels des patients. La disponibilité limitée d'informations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques applicables souligne la nécessité d'initier la prescription de médicaments à base de cannabis en utilisant une approche 'start low and go slow', en observant attentivement le patient pour les effets désirés et indésirables. Ce n'est que par le biais d'études cliniques supplémentaires, collectant des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques dans la population réelle de patients pour lesquels une prescription peut être envisagée, qu'une meilleure compréhension de ces médicaments sera atteinte, améliorant ainsi une prescription sûre et optimale.[36]

4.3 Les cannabinoïdes de synthèse

À l'époque de l'identification d'un récepteur cérébral pour le THC, un certain nombre de programmes de chimie médicinale ont été lancés pour tenter d'imiter certains des aspects bénéfiques du THC, tels que le soulagement de la douleur, sans les aspects négatifs (la "défonce", la perte de mémoire et la dissociation par rapport à l'environnement). De nombreux agonistes très puissants ont été identifiés, notamment le CP55940 et le R-(+)-WIN55212-2. Cela a permis de diviser les agonistes en trois classes chimiques:

- HU-210 et CP-55940, qui sont des dérivés du Δ^9 -THC ;
- WIN-55212-2, un aminoalkylindol ;
- SR141716A et SR144528, des dérivés du pyrazol, qui sont des antagonistes ou des agonistes opposés des cannabinoïdes.[94]

Ils sont dotés d'une constante d'inhibition K_i , qui indique la concentration requise pour déplacer 50 % de la fixation spécifique d'un ligand à son récepteur. Plus le K_i d'une molécule est faible, plus cette molécule a une grande affinité pour sa cible.[94]

Les cannabinoïdes synthétiques (CS) interagissent avec les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 et provoquent des effets cannabimimétiques similaires au Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC). [95]

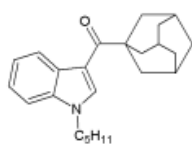
Les CS ont été développés comme outils de recherche pour explorer le système endocannabinoïde et comme thérapeutiques potentielles. Les récepteurs CB1 sont exprimés dans les systèmes nerveux central et périphérique, les os, le cœur, le foie, les poumons, l'endothélium vasculaire et le système reproducteur. Les récepteurs CB2 se trouvent principalement dans le système immunitaire, mais aussi dans le système nerveux central à des niveaux inférieurs à ceux des récepteurs CB1. Les SC activent les récepteurs CB1, des récepteurs couplés aux protéines G principalement situés dans les terminaux pré-synaptiques. L'activation des récepteurs CB1 diminue les niveaux cellulaires d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) et provoque des réponses cannabimimétiques. Les agonistes SC interagissent avec les canaux ioniques voltage-dépendants et inhibent les canaux potassiques, sodiques et calciques de type N et P/Q en réduisant les potentiels membranaires.

Les cyclohexylphénols (CP) ont été synthétisés entre 1970 et 1980 avec le CP55,940 (2-[(1R, 2R,5R)-5-Hydroxy-2-(3-hydroxy-propyl)-cyclohexyl]-5-(2-méthyl-octan-2yl)-phénol), couramment utilisé pour localiser les récepteurs cannabinoïdes. Créé dans le laboratoire du Dr. Raphael Mechoulam à l'Université hébraïque (HU) de Jérusalem, HU-210 [(6aR)-trans-3-(1,1-Diméthylheptyl)-6a,7,10,10a-tetrahydro-1-hydroxy-6,6-diméthyl-6Hdibenzo[b,d]pyran-9-methanol] est un dibenzopyranne, structurellement similaire au THC, et un agoniste CB1 et CB2 très puissant. [95]

Dans les années 1990, les aminoalkylindoles tels que WIN55,212 [(R)-(+)-[2,3-Dihydro-5-méthyl-3-(4-morpholinylméthyl)pyrrolo[(1,2,3-de)-1,4-benzoxazin-6-yl]-1-naphtalène-ylméthanone] ont été étudiés en tant que pharmacothérapies potentiellement plus sûres (non psychotropes). John W. Huffman (JWH) a créé la série de CS la plus complète avec des structures chimiques différentes du dibenzopyranne classique, mais provoquant des effets cannabimimétiques chez les animaux.[95]

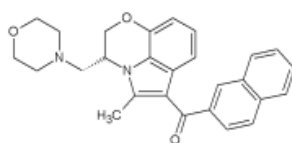
D'autres SC développés au cours des deux dernières décennies sont la série AM (Alexandros Makriyannis) et les dérivés de l'indazolecarboxamide, par exemple AB-FUBINACA [N-[(2S)-1-Amino-3-méthyl-1-oxo-2-butanyl]-1-(4-fluorobenzyl)-1H-indazole-3-carboxamide. À ce jour, des centaines de SC ont été classés dans les groupes structurels suivants (figure 18): adamantoylindoles, aminoalkylindoles, benzoylindoles, cyclohexylphénols, dibenzopyrans, naphtoyndoles, naphthylméthylindoles, naphthylméthylindènes, naphthoylpyrroles, phénylacétylindoles, tétraméthylcyclopropylcétones indoles, quinolinylesters indoles et composés indazole-carboxamides.[95]

A. Adamantoylindole



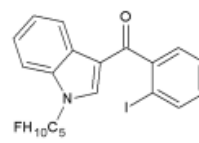
AB-001

B. Aminoalkylindole



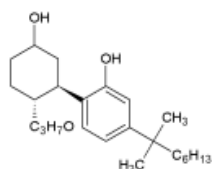
WIN 55,212-2

C. Benzoylindole



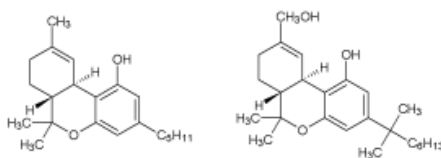
AM694

D. Cyclohexylphenol



CP 55,940

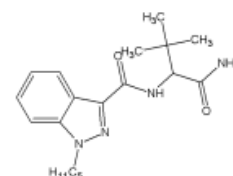
E. Dibenzopyran



delta-9-THC

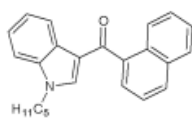
HU-210

F. Indazole carboxamide



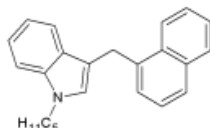
ADB-PINACA

G. Naphthoylindole



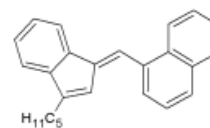
JWH-018

H. Naphthylmethylindole



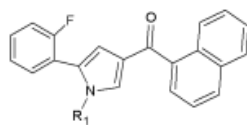
JWH-175

I. Naphthylmethylenindole



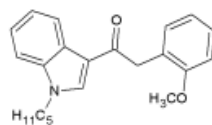
JWH-176

J. Naphthoylpyrrole



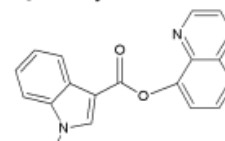
JWH-307

K. Phenylacetylindole



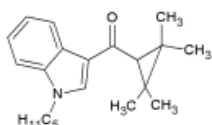
JWH-250

L. Quinoliny ester indole



PB-22

M. Tetramethylcyclopropyl ketone indole



UR-144

Figure 18-Classes structurales de cannabinoïdes synthétiques.[95]

Les SC, synthétisés dans des laboratoires clandestins et pulvérisés sur des plantes séchées, ont été commercialisés pour la première fois en tant qu'alternatives légales au cannabis en Europe au début des années 2000 (Office des Nations Unies contre la drogue et le crime, 2011). Les SC vendues sur Internet, dans les head shops et les magasins de proximité, comme le Spice et le K2, sont étiquetées "non destinées à la consommation humaine".

De nombreuses SC figurent à l'annexe I de la loi américaine sur les substances contrôlées (US Drug Enforcement Administration, 2014 ; US Drug Enforcement Administration, 2013a, b). Au fur et à mesure que de nouveaux groupes de SC sont répertoriés, des composés cannabimimétiques plus diversifiés sur le plan structurel apparaissent, qui peuvent ne pas être couverts par les réglementations actuelles. La popularité des CS est attribuée à leurs effets psychoactifs intenses, à leur absence de détectabilité dans les tests urinaires de routine et, jusqu'à récemment, à leur statut légal dans la plupart des juridictions. Les effets indésirables graves documentés et les données limitées sur la pharmacologie humaine font de la consommation de CS une préoccupation importante en matière de santé publique et de sécurité. Nous présentons l'épidémiologie des CS, leurs profils pharmacodynamiques et leurs implications cliniques, sur la base d'une analyse systématique et exhaustive de la littérature électronique.[95]

5. SIGNALISATION

Les récepteurs CB1 et CB2 se couplent principalement aux protéines G inhibitrices (Gi/o) et engagent les voies associées à Gi/o. Les récepteurs CB1 et CB2 recrutent également des bêta-arrestines et signalent par des voies dépendantes des arrestines. Dans certaines conditions, les récepteurs cannabinoïdes peuvent également stimuler la formation d'AMPC (adénosine monophosphate cyclique) et engager les voies Gq/11. Il est intéressant de noter que les récepteurs CB1 des astrocytes se couplent fortement à Gq/11. Comme tous les RCPG, les récepteurs CB1 et CB2 présentent une sélectivité fonctionnelle, dans laquelle différents ligands peuvent engager différentes voies de signalisation. La meilleure façon de visualiser la sélectivité fonctionnelle est d'accepter le concept selon lequel les RCPG adoptent de multiples conformations, les différentes conformations se couplant avec des efficacités variables à des effecteurs de signalisation intracellulaires distincts. Des ligands différents favoriseront des ensembles de conformations distinctes, et donc des agonistes structurellement dissemblables peuvent stimuler des voies de signalisation très différentes, entraînant des effets biologiques divergents. En outre, les ligands des récepteurs cannabinoïdes varient dans leur efficacité intrinsèque (activation maximale d'une voie de signalisation particulière). Il est important de noter que le THC est un agoniste des récepteurs CB1 à faible efficacité, tandis que le 2-AG (2-arachidonoyl glycérol ; un cannabinoïde endogène) et la plupart des agonistes CB1 synthétiques sont des agonistes à haute efficacité. Ainsi, la sélectivité fonctionnelle ainsi que les différences d'efficacité intrinsèque entre les divers ligands des récepteurs cannabinoïdes soulignent l'importance, dans les études précliniques, de faire correspondre de manière appropriée le ligand qui sera utilisé avec la question posée. Par exemple, l'étude de la réponse à un cannabinoïde synthétique très efficace peut ne pas être la bonne approche pour comprendre les conséquences du THC, un agoniste peu efficace. Inversement, les conséquences neuropsychiatriques de la consommation de cannabinoïdes "spice" (cannabinoïdes synthétiques très efficaces) peuvent être très différentes de celles du THC du cannabis.[1]

6. MODULATION ALLOSTÉRIQUE

Le THC et les eCB interagissent avec les récepteurs CB1 et CB2 sur leurs sites orthostériques. Cependant, la grande taille des RCPG offre de nombreuses possibilités de sites où d'autres molécules peuvent se fixer et, dans des conditions favorables, moduler la fonction du récepteur. Si l'on ne sait pas grand-chose de la modulation allostérique des récepteurs CB2, plusieurs modulateurs allostériques positifs et négatifs des récepteurs CB1 ont été décrits. Classiquement, les modulateurs allostériques peuvent affecter la cinétique de la liaison du ligand orthostérique, l'efficacité de l'activation du récepteur, ou les deux. Une caractéristique importante des modulateurs allostériques est la "dépendance à la sonde". Il s'agit de la façon dont un modulateur allostérique affecte la signalisation d'un agoniste orthostérique spécifique. Par exemple, un modulateur allostérique peut modifier la signalisation du THC mais pas celle des cannabinoïdes endogènes. Un important modulateur allostérique négatif endogène potentiel pour le récepteur CB1 est l'hormone stéroïde, la prégnénolone. Certains chercheurs [mais pas tous] ont découvert que la prégnénolone diminue la signalisation du THC via les récepteurs CB1. Il n'a pas été fondé si la prégnénolone module la signalisation des récepteurs CB1 activés par les cannabinoïdes endogènes. Un deuxième modulateur allostérique négatif des récepteurs CB1 est le CBD, qui atténue l'activation des CB1 par le THC et les cannabinoïdes endogènes dans de multiples essais in vitro. La modulation allostérique négative du récepteur CB1 par le CBD peut expliquer pourquoi certaines études, mais pas toutes, trouvent que les souches de cannabis contenant du CBD (ou la co-administration de CBD avec du THC) peuvent produire une psychoactivité moins extrême et pourquoi la consommation fréquente de cannabis à forte teneur en CBD peut être moins nuisible qu'une consommation similaire de cannabis à faible teneur en CBD.[1]

7. MULTIMÉRISATION ET PROTÉINES INTERAGISSANT AVEC LES RÉCEPTEURS CANNABINOÏDES

Comme la plupart des RCPG, les récepteurs cannabinoïdes peuvent s'associer à d'autres RCPG, un processus appelé dimérisation ou multimérisation. L'association des récepteurs cannabinoïdes avec d'autres RCPG peut enrichir considérablement leur répertoire de signalisation. Bien que l'on ait constaté que les récepteurs CB1 et CB2 s'associent à d'autres RCPG, ce phénomène a été plus largement étudié avec les récepteurs CB1.[1]

Les partenaires d'association les plus connus des récepteurs CB1 sont les récepteurs D2 de la dopamine, les récepteurs A de l'orexine, les récepteurs 2A de l'adénosine et les récepteurs opioïdes delta, entre autres. En plus des autres RCPG, les récepteurs cannabinoïdes interagissent avec plusieurs protéines qui peuvent réguler leur fonction. Les protéines d'interaction particulièrement remarquables comprennent CRIP1a/b, SGIP1 et GASP1. Une fonction majeure de CRIP1a semble être la compétition avec la bêta-arrestine pour la liaison à l'extrémité C-terminale distale du récepteur CB1. Cela nuit à la signalisation du récepteur CB1 et ralentit la désensibilisation et l'internalisation du récepteur CB1. SGIP1 entre également en compétition avec la liaison de la bêta-arrestine et, ce faisant, ralentit la désensibilisation des récepteurs CB1 et diminue la signalisation ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2). GASP1 a été impliqué dans la régulation à la baisse des récepteurs CB1 pendant un traitement chronique aux cannabinoïdes. Il convient de noter que, bien qu'il existe des preuves biochimiques et fonctionnelles solides que CRIP1a, SGIP1 et GASP1 modulent la fonction des récepteurs CB1, il s'agit de protéines multifonctionnelles ayant des cibles autres que les récepteurs CB1.[1]

*Chapitre 2:
Le système endocannabinoïde et
pathologies humaines*

Le cannabis sativa, qui a stimulé l'intérêt pour le système endocannabinoïde, contient plus de 60 phytocannabinoïdes. Parmi eux, le THC et le cannabidiol sont considérés comme les principaux composants.[96] Le THC active principalement les récepteurs CB1, qui sont abondamment exprimés dans le système nerveux central, et explique les effets psychoactifs de la consommation de cannabis.[97] Il est désormais largement admis que le THC active les récepteurs CB1 situés sur les terminaisons présynaptiques, ce qui entraîne une inhibition de la libération des neurotransmetteurs. Inversement, les CB1 activés peuvent stimuler la libération de neurotransmetteurs tels que la dopamine, à partir d'autres neurones. Cette double action inhibitrice et stimulante du THC sur la libération de neurotransmetteurs pourrait expliquer les effets complexes sur l'humeur (par exemple, euphorie ou anxiété) qui peuvent être observés après la consommation de cannabis.[98] Le cannabidiol, en revanche, n'a pas de psychoactivité. Il présente de faibles affinités pour les récepteurs CB1 et CB2, et peut en fait agir plutôt comme un agoniste inverse des récepteurs CB1[98]. Conformément à cette notion, le cannabidiol a empêché les réponses psychotiques induites par le THC chez les humains.[99] Enfin, *C. sativa* a également été utilisé pour soulager les nausées et la diarrhée. Compte tenu des processus physiologiques influencés par *C. sativa*, ainsi que de la large distribution des endocannabinoïdes et de leurs récepteurs dans l'organisme, le système endocannabinoïde a été impliqué dans de multiples processus physiologiques et pathologiques. Qu'ils agissent au niveau des récepteurs CB ou des récepteurs non CB, les composants liés aux cannabinoïdes exercent des effets inhibiteurs sur l'obésité, l'inflammation, la douleur et les nausées ou vomissements induits par la chimiothérapie, et peuvent atténuer les symptômes des maladies neurodégénératives et de la sclérose en plaques. Le nabilone, le dronabinol et le nabiximol sont des médicaments à base de cannabinoïdes qui ont été approuvés pour traiter la douleur, la perte d'appétit, la spasticité et les nausées induites par la chimiothérapie.[18] Cependant, il convient de noter que les cannabinoïdes sont liés à des effets secondaires indésirables, notamment de nature psychoactive. Par conséquent, le système endocannabinoïde est une convergence de bénéfices et de risques qui nécessite une étude minutieuse et complète.

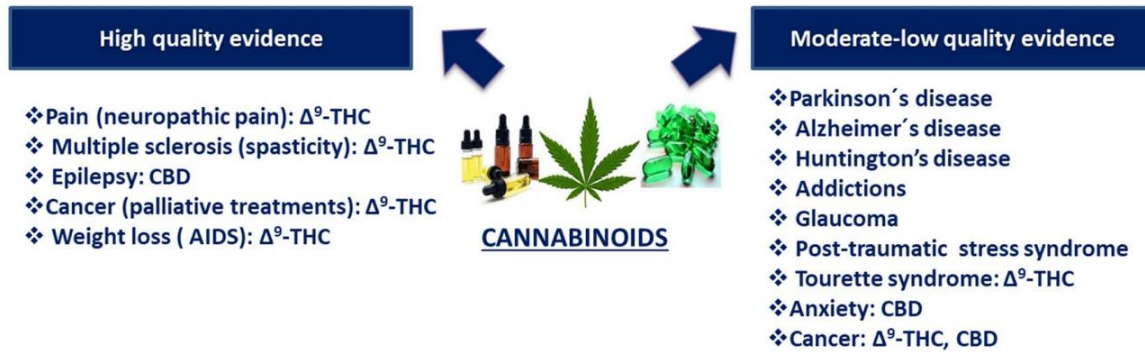


Figure 19-Applications thérapeutiques potentielles des cannabinoïdes.[100]

1. APPETIT ET DEPENSE ENERGETIQUE

Les récepteurs centraux CB1 jouent un rôle important dans la régulation de l'appétit. Kirkham et al. ont constaté que l'injection de 2-AG dans le cerveau limbique antérieur, une zone cérébrale qui contrôle la motivation à manger, stimulait l'appétit, ce qui était inhibé par le rimonabant (SR141716), un antagoniste CB1.[101] [102] La stimulation de l'appétit par les récepteurs CB1 a été confirmée par Cota et al. qui ont observé une réduction de la prise alimentaire et de la masse corporelle chez les souris déficientes en CB1.[103] En revanche, les souris déficientes en FAAH présentaient un appétit accru, accompagné de taux élevés d'anandamide dans l'hypothalamus, le foie et l'intestin grêle.[104] L'effet stimulant sur l'appétit correspond à la constatation que les taux d'anandamide et de 2-AG dans le cerveau limbique antérieur et l'hypothalamus étaient les plus élevés pendant le jeûne, mais chutaient pendant le repas.[102] Un essai clinique sur le dronabinol, un médicament à base de cannabinoïdes, a montré une amélioration de l'appétit chez les patients atteints du SIDA, et le dronabinol a ensuite été approuvé pour traiter l'anorexie associée au SIDA.[105]

En plus de la régulation de l'appétit, les récepteurs CB1 modulent également la dépense énergétique. Verty et al. ont rapporté que le blocage des récepteurs CB1 par le rimonabant chez les rats augmentait la thermogénèse dans le tissu adipeux brun, ce qui était associé à une régulation positive de l'UCP1, une protéine qui stimule la production de chaleur. Ces changements ont été partiellement atténués par la dénervation, ce qui implique le rôle des récepteurs CB1 centraux dans la restriction de la dépense énergétique.[106] Un essai clinique portant sur des patients obèses souffrant d'hypertension ou de dyslipidémie a montré que le rimonabant (20 mg/jour) réduisait la masse corporelle et le tour de taille, et améliorait

également plusieurs paramètres métaboliques cardiovasculaires (c'est-à-dire une augmentation des lipoprotéines de haute densité et une diminution des triglycérides et de la résistance à l'insuline).[107] Ces résultats étaient en accord avec des essais cliniques similaires sur le rimonabant.[108] En 2006, le rimonabant a été mis sur le marché européen en tant que médicament contre l'obésité, mais il a été rapidement retiré du marché en raison de rapports d'effets indésirables tels que nausées, dépression et anxiété.[109] Pour éliminer les effets psychiatriques médiés par les récepteurs CB1 centraux, des tentatives ont été faites pour évaluer la contribution des récepteurs CB1 périphériques à l'obésité. Cluny et al. ont observé une réduction transitoire de la prise alimentaire et une perte de masse corporelle soutenue en réponse à un antagoniste des récepteurs CB1 périphériques, AM6545, chez le rat et la souris.[110] Une réduction des triglycérides hépatiques, une augmentation de l'expression des gènes d'oxydation des acides gras et une amélioration de la sensibilité à l'insuline ont également été confirmées avec l'AM6545.[111] Hsiao et al. ont comparé les effets du rimonabant et du BPR0912, un antagoniste des récepteurs CB1 à restriction périphérique, sur les paramètres de l'obésité chez des souris obèses induites par le régime alimentaire. Des réductions similaires de la masse corporelle, de l'insuline sérique, des triglycérides et des triglycérides hépatiques ont été observées avec les deux composants, mais par rapport au rimonabant, le BPR0912 a augmenté plus significativement l'expression des gènes liés à l'oxydation des acides gras et la thermogénèse.[112]

En résumé, l'activation des récepteurs CB1 contribue à l'augmentation de l'appétit, à la suppression de la dépense énergétique et, en cas de dérèglement, à l'obésité. Par conséquent, l'antagonisme des récepteurs CB1, en particulier dans la périphérie, reste une approche prometteuse pour améliorer la lipolyse des adipocytes, réduire la prise alimentaire et diminuer la masse corporelle.[113] Le rôle des récepteurs CB2 dans la prise alimentaire et le métabolisme énergétique n'est pas aussi étudié que celui des CB1, mais semble s'opposer aux effets des CB1. L'observation que l'effet inhibiteur de l'AM6545 sur la prise alimentaire était aboli chez les souris knockout CB1 et CB2, mais pas chez les souris knockout CB1, indique que les récepteurs CB2 pourraient être impliqués. Onaivi et al. ont signalé une augmentation de l'appétit chez les souris C57Bl/6 traitées avec l'antagoniste des récepteurs CB2 AM630 après 12 heures de privation de nourriture, mais pas chez les autres souches (c'est-à-dire Balb/c et DBA/2). De même, l'agoniste des récepteurs CB2 JWH-015 a induit une réduction transitoire de la prise alimentaire chez les souris C57Bl/6, qui a été restaurée par AM630. JWH-015 a également induit une perte de masse corporelle, réduit la masse du tissu adipeux blanc et la taille des cellules adipocytaires, et augmenté l'expression de la triglycéride lipase.[18]

2. INFLAMMATION

Comme les récepteurs CB2 sont abondamment exprimés dans le système immunitaire,[18] l'implication des récepteurs CB2 dans l'inflammation est bien documentée. En effet, les récepteurs CB2 jouent un rôle important dans la prévention de l'inflammation gastro-intestinale. Storr et al. ont rapporté que les agonistes des récepteurs CB2, JWH133 et AM1241, atténuent la colite chez les souris, et que le prétraitement avec un antagoniste des récepteurs CB2 ou un knockout CB2 abrogeait cet effet.[18] Des résultats similaires ont été observés dans la muqueuse colique humaine, où l'inflammation induite par le facteur de nécrose tumorale (TNF) et l'interleukine-1 (IL-1), mise en évidence par des lésions de l'épithélium luminal et de la crypte et une densité accrue de lymphocytes, a été atténuée par l'activation de CB2.[18] La surexpression des récepteurs CB2 dans l'intestin a été détectée dans des modèles de maladies inflammatoires de l'intestin, ce qui suggère le rôle important des récepteurs CB2 comme réponse anti-inflammatoire compensatoire.[18] [114] Des actions anti-inflammatoires des récepteurs CB2 ont également été observées dans d'autres tissus ou cellules. Par exemple, l'anandamide et le 2-AG ont atténué l'inflammation dans un explant rétinien humain en culture, ce qui s'est traduit par une augmentation de la viabilité des neurones rétiniens et de la glie de Muller, ainsi que par une réduction de la prolifération de la glie de Muller. Cet effet anti-inflammatoire a été obtenu en inhibant les cytokines pro-inflammatoires (p. ex. IL-6, interféron-(IFN-) et TNF-) tout en augmentant les molécules anti-inflammatoires (p. ex. IL-10 et facteur de croissance transformant- (TGF-)).[115] L'activation des récepteurs CB2 soulage également les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde par de multiples voies, notamment l'inhibition de la prolifération des fibroblastes, la suppression de la libération de cytokines pro-inflammatoires dans les synoviocytes de type fibroblastique, les lymphocytes T et les macrophages, ainsi que la prévention de l'érosion osseuse par la stimulation des ostéoblastes et la réduction des ostéoclastes.[116] Incidemment, les propriétés anti-inflammatoires des cannabinoïdes sont également un aspect important du traitement des maladies neurodégénératives, et des facteurs de risque cardiovasculaire, où l'inflammation est un facteur clé.

3. CANCER

Les récepteurs CB1 et CB2 ont été détectés dans diverses lignées cellulaires cancéreuses, notamment l'astrocytome,[117] le cancer du sein [118], le cancer de la prostate,[119] le cancer du poumon ,[120] etc. Une plus grande teneur en CB1 ou CB2 est également associée à une plus grande malignité des tumeurs.[18] Les cannabinoïdes peuvent prévenir ou améliorer le développement du cancer d'abord en inhibant la croissance tumorale. De nombreuses études ont observé des effets d'induction de l'apoptose des cannabinoïdes et de leurs analogues synthétiques dans une variété de types de cancer. Par exemple, le THC et le WIN-55, 212-2 ont inhibé la progression des gliomes malins chez les rats et les souris en induisant une signalisation apoptotique ; les mécanismes possibles incluent l'accumulation de céramides activée par les récepteurs cannabinoïdes et l'activation de Raf1/ERK1/2.[121] L'activation sélective des récepteurs CB2 a également déclenché l'apoptose dans les gliomes en augmentant la synthèse de céramides.[117] De plus, la combinaison d'un cannabinoïde, soit le THC ou le cannabidiol, avec le temozolomide (TMZ), un traitement conventionnel du gliome, a considérablement renforcé l'action antitumorale dans un modèle de gliome de souris, comme en témoigne la réduction du volume tumoral par rapport au TMZ seul.[122] Le rôle des récepteurs CB1 dans la stimulation de l'apoptose a été validé dans des cultures de cancer du sein et de cancer de la prostate (lignées cellulaires primaires et commerciales).[123] [124] La signalisation moléculaire implique l'activation de ERK et l'inhibition d'Akt.[124] La voie d'inhibition d'Akt a été confirmée dans une étude in vivo, dans laquelle le THC et le JWH-133, en activant les récepteurs CB2, ont supprimé la croissance des tumeurs mammaires et les métastases pulmonaires dans un modèle murin de cancer du sein malin.[18] En outre, des études in vitro et in vivo ont montré que CB1 et CB2 sont tous deux impliqués dans des actions antitumorales dans le cancer du côlon, et que le TNF- contribue à l'apoptose médiée par CB1 et CB2 en augmentant la production de céramides et la signalisation apoptotique de la caspase 3.[125] Les métastases peuvent également être atténuées par les cannabinoïdes. Le Met-F-AEA, un analogue métaboliquement stable de l'anandamide, a supprimé l'adhésion et la migration d'une lignée cellulaire de cancer du sein humain, et ces actions étaient attribuables à l'inhibition de la kinase d'adhésion focale (FAK) médiée par CB1.[126] La suppression de la voie RhoA-ROCK contribue également à la capacité de CB1 à inhiber l'invasion et la migration des cellules cancéreuses humaines du sein et de la prostate.[18] Des résultats similaires ont été rapportés

dans des lignées cellulaires de cancer du poumon, où le THC a réduit de manière significative la migration des cellules, ce qui s'est accompagné d'une inhibition du facteur de croissance épidermique (EGF), de FAK, d'ERK1/2, de JNK1/2 et d'AKT.[120] Enfin, Ramer et al. ont signalé que l'activation de CB1 et CB2 augmentait l'expression des inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases matricielles (TIMP-1) dans les cellules du cancer du col de l'utérus, ce qui réduirait la dégradation de la MEC et atténuerait ainsi les métastases.[127]

4. LES VOMISSEMENTS

Les vomissements peuvent être déclenchés de manière centrale ou périphérique. Des stimuli tels que les toxines alimentaires et les agents chimiothérapeutiques provoquent des vomissements principalement en induisant la libération de sérotonine (5-HT) par l'épithélium du tractus gastro-intestinal. En activant les récepteurs de la 5-HT dans les nerfs afférents, des signaux sont transmis au centre du vomissement situé dans la moelle, suivis d'une série de réponses motrices. Ce centre des vomissements peut également être activé directement par des stimuli centraux, par exemple des souvenirs aversifs.[128] Les cannabinoïdes ont traditionnellement été utilisés pour traiter les nausées et les vomissements. Le nabilone et le dronabinol, des analogues synthétiques du THC, sont approuvés pour traiter les vomissements induits par la chimiothérapie.[129] Un essai clinique a comparé le dronabinol, l'ondansétron (antagoniste 5-HT) et leur combinaison sur les nausées et les vomissements induits par la chimiothérapie, et a trouvé des effets antiémétiques similaires. Cependant, le dronabinol seul a montré un meilleur effet sur la réduction de la gravité des nausées.[130] Le Sativex, une combinaison 1:1 de THC et de cannabidiol, n'est pas encore approuvé pour traiter les vomissements induits par la chimiothérapie. Cependant, un essai clinique a observé qu'en association avec un traitement antiémétique standard, le sativex améliorerait les nausées et les vomissements induits par la chimiothérapie par rapport au traitement standard seul.[131] Le rôle du système endocannabinoïde dans les effets antiémétiques a été étudié dans des modèles animaux. Hu et al. ont montré que l'activation des récepteurs CB1 inhibait la libération de 5-HT induite par l'entérotoxine dans l'intestin de la musaraigne musquée, suggérant une action périphérique de CB1 dans l'effet antiémétique des cannabinoïdes.[132] Le rôle des récepteurs CB1 a été confirmé par d'autres études,[133] [134] mais les preuves concernant les récepteurs CB2 font défaut.

5. LA DOULEUR

La douleur est régulée par le système endocannabinoïde à la fois sur des sites centraux et périphériques. Après une stimulation électrique, Walker et al. ont détecté une libération d'anandamide dans le gris périaqueducal, la région cérébrale primaire pour la modulation de la douleur, qui coïncide avec l'effet analgésique central médié par CB1.[135] Clapper et al. ont rapporté que l'URB937, un inhibiteur périphérique de la FAAH, génère une accumulation périphérique d'anandamide et supprime les réponses comportementales liées à la douleur neuropathique et inflammatoire ainsi que l'activation des neurones dans la moelle épinière ; un antagoniste des récepteurs CB1 a inversé ces effets. La capacité de l'URB937 à moduler les signaux de douleur malgré son absence de pénétration dans le SNC implique que l'activation des récepteurs CB1 périphériques présente un effet analgésique en bloquant la transduction des signaux de douleur dans le SNC.[136] On a découvert à l'origine que le récepteur CB2 supprime la sensation de douleur en atténuant la libération de molécules pro-inflammatoires qui augmentent la sensibilité des neurones afférents primaires.[137] Beltramo et al. ont ensuite observé une inhibition directe de la production de neurotransmetteurs de la douleur par les récepteurs CB2, parallèlement à leurs effets analgésiques dans un modèle de douleur neuropathique chez le rat et un modèle de sensibilisation centrale chez la souris.[138] Enfin, Romero et al. ont confirmé les actions analgésiques des récepteurs CB1 et CB2, d'une manière qui nécessite l'activation des récepteurs adrénergiques périphériques par la norépinéphrine.[139]

6. LA SCLEROSE EN PLAQUES

La sclérose en plaques est une maladie auto-immune caractérisée par la démyélinisation des axones des neurones du SNC. Le cannabis est traditionnellement utilisé pour soulager les symptômes, et la pensée actuelle attribue les effets bénéfiques aux propriétés immunosuppressives et neuroprotectrices des récepteurs cannabinoïdes. Cependant, on ne sait toujours pas si les ligands cannabinoïdes retardent la progression de la sclérose en plaques, bien que les études précliniques soient favorables à cette hypothèse. Par exemple, les cellules microgliales, qui sont les principales cellules immunitaires du SNC, peuvent être activées pour sécréter des facteurs pro-inflammatoires, dont l'IL-12 et l'IL-23, contribuant ainsi à la progression de la sclérose en plaques. L'anandamide a inhibé la sécrétion de l'IL-12 et de l'IL-23 dans les cellules microgliales, au moins en partie par une voie ERK1/2 et JNK dépendante du CB2.[140] Une augmentation de la concentration d'anandamide a été détectée dans le tissu cérébral inflammatoire de patients atteints de sclérose en plaques.[141] De plus, chez des souris atteintes d'encéphalomyélite auto-immune expérimentale, un modèle de sclérose en plaques, WIN55, 212-2 (agoniste CB1 et CB2) a atténué la régulation à la hausse des cytokines inflammatoires (COX-2, iNOS et TNF-) et l'agrégation cellulaire induite par les microglies dans la moelle épinière et le tronc cérébral. Ces effets de WIN55, 212-2 ont été inversés par un antagoniste des récepteurs CB1.[142] L'augmentation des niveaux de 2-AG dans la moelle épinière de souris à l'aide d'un inhibiteur MAGL a également ralenti la progression de la sclérose en plaques, et a été associée à une diminution de l'infiltration des leucocytes et de l'activité microgliale.[143] Cependant, l'essai CUPID (Cannabinoid Use in Progressive Inflammatory brain Disease) n'a pas montré les avantages du dronabinol sur la progression de la sclérose en plaques, peut-être en raison de la lenteur de la progression qui a brouillé la détection statistique des différences entre les groupes.[144]

7. MALADIES NEURODEGENERATIVES

La maladie de Parkinson, la maladie de Huntington et la maladie d'Alzheimer sont trois maladies neurodégénératives courantes caractérisées par la dégénérescence et (ou) la mort progressive des neurones. Aucune thérapie n'a encore été découverte pour guérir ces maladies. Cependant, la manipulation du système endocannabinoïde a montré des effets prometteurs pour soulager les symptômes.

7.1 Maladie de Parkinson

Price et al. ont montré que l'administration de WIN55, 212-2 améliorait la survie des neurones producteurs de dopamine dans un modèle murin de la maladie de Parkinson (c'est-à-dire induite par la 1-méthyl-4-phényl-1, 2, 3, 6-tétrahydropyridine), parallèlement à une amélioration des performances motrices. Ce phénomène était médié par les récepteurs CB2, dont l'expression était accrue dans le modèle de la maladie.[145] Des résultats similaires ont été observés dans un modèle de souris de la maladie de Parkinson induit par le lipopolysaccharide.[146] Contrairement aux effets bénéfiques de l'activation des récepteurs CB2, les CB1 ont contribué à la progression de la maladie. Le rimonabant a amélioré la coordination motrice, mais n'a pas modifié la neurodégénérescence.[147] [146]En outre, la neuroprotection fournie par certains agents cannabinoïdes tels que le THC, le cannabidiol et l'AM404, est due à des actions antioxydantes.[148] Par exemple, le cannabidiol, un cannabinoïde naturel ayant une affinité limitée pour les récepteurs CB1 et CB2, a atténué la réduction de la dopamine et augmenté l'expression de la SOD.[148] En outre, deux inhibiteurs de la captation de l'anandamide, AM404 et UCM707, qui augmenteraient les niveaux d'anandamide, ont été comparés. L'AM404, qui possède des propriétés antioxydantes, a sauvé les niveaux de dopamine dans un modèle de rat de la maladie de Parkinson, alors que l'UCM707, qui n'a pas de propriétés antioxydantes, ne l'a pas fait.[148] En résumé, l'agonisme des récepteurs CB2, l'antagonisme des récepteurs CB1 et les cannabinoïdes qui exercent une activité antioxydante pourraient améliorer les symptômes de la maladie de Parkinson.

7.2 La maladie de Huntington

La maladie de Huntington est une maladie neurodégénérative génétique qui se caractérise par une altération de la coordination musculaire et des capacités cognitives, ainsi que par des changements de comportement, tels que l'anxiété, la dépression, l'apathie et l'agressivité. Elle est causée par une mutation du gène Huntington, qui entraîne une dégénérescence des neurones, principalement dans le striatum. Aucun traitement n'est connu pour ralentir la progression de la maladie. Les composants cannabinoïdes peuvent exercer des effets de soulagement des symptômes. Le modèle de la maladie de Huntington induite par le malonate chez le rat est associé à une augmentation des molécules pro-inflammatoires, des œdèmes et de l'activité microgliale. Une combinaison de THC et de cannabidiol a inversé tous ces phénomènes d'une manière CB1- et CB2-dépendante.[149] Le rôle des récepteurs CB2 a été confirmé chez des souris knock-out CB2, qui ont répondu plus sévèrement au malonate.[150] L'activité des récepteurs CB1 diminue considérablement dans les ganglions de la base et le striatum au cours de la progression de la maladie de Huntington, et ce déclin a été proposé comme un facteur contribuant à la progression de la maladie. Cependant, la réduction marquée des niveaux de CB1 fait du récepteur CB1 une mauvaise cible thérapeutique,[151] bien que les traitements aux cannabinoïdes (anandamide, méthanandamide et ACEA) augmentent l'ARNm CB1 dans les lignées de cellules progénitrices striatales de souris qui modélisent les caractéristiques de la maladie de Huntington.[152] Un essai clinique croisé en double aveugle, contrôlé par placebo, impliquant 44 patients atteints de la maladie de Huntington, a montré que si la nabilone n'a pas réussi à améliorer le score moteur, le score de chorée a été amélioré de manière significative.[153]

7.3 La maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer se caractérise par le dépôt excessif de peptide -amyloïde et l'activation des cellules microgliales dans les plaques séniles, ce qui entraîne une dégénérescence des neurones, principalement dans l'hippocampe et le cortex préfrontal. Les symptômes comprennent des troubles cognitifs, des pertes de mémoire, des sautes d'humeur, des changements de comportement, etc. Les récepteurs CB1 et CB2 ont été détectés dans les plaques séniles.[154] L'agonisme des récepteurs CB2 a atténué l'activation de la microglie

induite par l'amyloïde et la neurotoxicité induite par la microglie chez les rats, et a préservé les capacités cognitives.[154] Cependant, les études sur les récepteurs CB1 dans la progression de la maladie d'Alzheimer sont controversées. Certaines ont trouvé que les CB1 nuisent à la mémoire et à la capacité d'apprentissage, ce qui a suscité l'intérêt pour l'antagonisme des CB1 comme approche thérapeutique. Par exemple, Mazzola et al. ont signalé que l'antagoniste CB1, le rimonabant, inversait le déficit de mémoire induit par le peptide amyloïde chez les souris.[155] En revanche, d'autres ont démontré les effets bénéfiques des récepteurs CB1. Tout d'abord, les niveaux de CB1 sont nettement réduits dans le cerveau de divers modèles animaux atteints de la maladie d'Alzheimer.[156] [154] De plus, chez les patients, l'activité des récepteurs CB1 est accrue au stade précoce de la maladie d'Alzheimer, puis réduite aux stades avancés de la maladie. Cela implique une réponse compensatoire initiale médiée par CB1, qui a été altérée au fur et à mesure que la neurodégénération se développait.[157] Deuxièmement, Aso et al. ont montré que l'agoniste CB1 ACEA, à une dose non amnésique, prévenait le retard cognitif dans un modèle murin de la maladie d'Alzheimer, en particulier au stade précoce. Les mécanismes comprennent l'inhibition de la glycogène synthase kinase 3 (GSK-3), l'activation microgliale et la libération ultérieure de facteurs pro-inflammatoires.[156] Il existe peu de preuves issues d'essais cliniques pour soutenir l'utilisation de composants à base de cannabinoïdes pour traiter la maladie d'Alzheimer. Cependant, le dronabinol a amélioré les effets psychiatriques indésirables tels que l'agitation, l'insomnie et la perte d'appétit dans quelques petits essais cliniques.[158]

8. L'HUMEUR

Il est bien connu que la consommation de marijuana suscite un sentiment décrit comme "high". En fait, il s'agit d'un complexe d'effets psychoactifs dus principalement au THC et au cannabidiol, les principaux cannabinoïdes de la marijuana.[159] Ainsi, on a émis l'hypothèse que le système endocannabinoïde médie les effets antidépresseurs et anxiolytiques. Le rôle des récepteurs CB1 est bien fondé. Les propriétés antidépressives de WIN55, 212-2 à faible dose chez le rat ont été bloquées par un antagoniste des récepteurs CB1.[160] L'injection d'anandamide et d'un agoniste sélectif de CB1, l'ACEA, dans le gris périaqueducal dorsolatéral du mésencéphale, une région qui régule les réponses anxieuses, a également provoqué des effets anxiolytiques chez le rat, alors qu'un antagoniste de CB1 a aboli ces effets.[161] Cependant, dans ces 2 études, de fortes doses de cannabinoïdes n'ont pas permis d'obtenir les mêmes effets. En fait, les preuves suggèrent que les effets des cannabinoïdes sur l'anxiété sont bidirectionnels ; anxiolytique à faible dose et anxiogène à forte dose.[162] [163] En outre, Rubino et al. ont constaté que le profil de régulation de l'anxiété des cannabinoïdes varie dans différentes régions du cerveau. Par exemple, des doses faibles et élevées de THC injectées dans le cortex préfrontal et l'hippocampe ventral provoquent des effets anxiolytiques et anxiogènes, respectivement ; cependant, de faibles doses de THC dans l'amygdale basolatérale génèrent des effets anxiogènes alors que des doses élevées de THC sont inefficaces.[162] Malgré le profil d'activité complexe des cannabinoïdes sur l'anxiété et la dépression, il est admis que la perturbation de la signalisation CB1 entraîne des réponses de type dépressif et anxiogène.[164] De plus, l'activation des récepteurs CB1 contribue à la suppression des souvenirs aversifs.[165] Par conséquent, l'inhibition des CB1 entraîne la rétention des souvenirs aversifs et peut exacerber les sentiments dépressifs. Des patients traités par le rimonabant, un médicament contre l'obésité, ont présenté des symptômes de dépression et d'anxiété, et même un risque accru de suicide, ce qui a conduit au retrait du marché.[166] En résumé, tant la suppression que l'hyperactivité du système endocannabinoïde peuvent provoquer des effets indésirables, tels que l'anxiété et la dépression. Ces effets sont médiés par les récepteurs CB1 dans le SNC, ce qui devrait être pris en compte lors du développement de médicaments.

9. SOMMEIL

La consommation de cannabis est depuis longtemps associée à une amélioration du sommeil, et une variété de cannabinoïdes, qu'il s'agisse de composés naturels ou synthétiques, favorisent le sommeil. Par exemple, l'élévation des niveaux d'anandamide, obtenue par blocage de l'hydrolyse ou par injection directe, a prolongé la durée du sommeil en augmentant le sommeil à mouvements oculaires non rapides (NREM) et les cycles à mouvements oculaires rapides (REM), et ce phénomène a été interrompu par un antagoniste CB1.[18] [167] De même, l'administration de CP47, un agoniste CB1, ou l'inhibition de la dégradation des endocannabinoïdes, a stabilisé le sommeil NREM, comme en témoigne l'augmentation de la durée des épisodes NREM. En revanche, l'antagoniste CB1 AM281 a fragmenté le sommeil NREM sans réduire la durée globale du sommeil. Le rimonabant a perturbé le sommeil paradoxal chez les rats,[168] et les souris knock-out CB1 ont présenté un sommeil NREM réduit.[169] En fait, le rimonabant a été retiré comme médicament contre l'obésité en raison d'effets secondaires psychoactifs graves, parmi lesquels l'insomnie est très fréquente.[18] Les mécanismes qui sous-tendent la promotion du sommeil dépendante de CB1 sont largement inconnus, bien que l'adénosine élevée [170]et l'expression de c-Fos [167]puissent être impliqués. Collectivement, ces résultats ont démontré le rôle de CB1 dans le maintien de la stabilité du sommeil NREM.[171] Des études cliniques ont été menées pour évaluer les effets des cannabinoïdes médicaux sur la qualité du sommeil de patients souffrant de douleurs neuropathiques, de sclérose en plaques et de cancer. Bien qu'il y ait apparemment un risque de biais dans certaines études, notamment des mesures non validées du sommeil et l'absence d'aveuglement des participants quant à leurs traitements, il existe des rapports de résultats positifs tels que l'amélioration de la qualité du sommeil, la diminution des cauchemars, la réduction des interférences du sommeil, etc..[172]

10. SYSTEME ENDOCANNABINOÏDE ET SYSTEME

CARDIOVASCULAIRE

Les composants du système endocannabinoïde sont élevés dans divers aspects des maladies cardiovasculaires, notamment l'athérosclérose, l'infarctus du myocarde et l'hypertrophie cardiaque). Les sections suivantes traitent des rôles potentiels des endocannabinoïdes et de leurs récepteurs dans la régulation de la santé cardiovasculaire.[18]

10.1 Paramètres hémodynamiques

La consommation de marijuana entraîne des modifications de la pression artérielle, et l'influence des endocannabinoïdes sur l'hémodynamique a été largement étudiée. Cependant, les résultats sont complexes. Le THC a induit des changements biphasiques de la pression sanguine et de la fréquence cardiaque chez des rats anesthésiés, qui étaient caractérisés par une augmentation immédiate et transitoire de la pression sanguine suivie d'une chute marquée et d'une hypotension et d'une bradycardie prolongées. L'injection intraveineuse d'anandamide a provoqué un changement hémodynamique en 3 phases chez des rats anesthésiés, comprenant (i) la phase 1 - une réduction transitoire de la pression sanguine, de la fréquence cardiaque et de la contractilité cardiaque, (ii) la phase 2 - une élévation de la pression sanguine diastolique et du flux sanguin dans les lits vasculaires mésentériques et rénaux, suivie par (iii) la phase 3 - une diminution plus prolongée et significative de la pression sanguine et de la contractilité, et une légère réduction de la fréquence cardiaque.[18]

D'autres composants synthétiques, tels que HU210, WIN55, 212-2 et CP-55940, ont également induit une hypotension et une bradycardie prolongées, mais sans les phases initiales qui ont été observées avec le THC et l'anandamide. Les mécanismes possibles comprennent l'activation des récepteurs CB1 ou CB2, l'activation du TRPV1 et les voies induites par le métabolite. Une action similaire en trois phases a été observée avec le méthanandamide, un analogue stable de l'anandamide, indiquant l'implication des récepteurs cannabinoïdes. En outre, l'antagoniste des récepteurs CB1, le rimonabant, a bloqué la réponse de la phase 3, mais pas l'effet presseur transitoire du THC ni les deux premières phases de l'anandamide. Ceci

suggère que CB1 est responsable de l'hypotension et de la bradycardie prolongées, peut-être en supprimant le système nerveux sympathique. En revanche, un antagoniste sélectif du TRPV1 a diminué les réponses de la phase 1 induites par l'anandamide et le méthanandamide, ce qui suggère que le TRPV1 est le médiateur de la chute transitoire initiale de la pression sanguine et de la fréquence cardiaque. La phase 2 peut également être induite par les récepteurs TRPV1, comme le montre l'observation que la capsaïcine, un agoniste TRPV1 puissant, a également généré l'augmentation de la phase 2 de la pression artérielle chez les rats anesthésiés, et que cette augmentation était absente chez les souris knockout TRPV1 par rapport aux souris de type sauvage. Il convient de mentionner que l'influence des cannabinoïdes sur les paramètres hémodynamiques est différente chez les animaux conscients. Contrairement aux changements en trois phases décrits chez les rats anesthésiés, l'anandamide a provoqué les deux premières phases (c'est-à-dire des réponses dépressives et presseuses transitoires) chez les rats conscients, mais pas l'hypotension et la bradycardie prolongées. Cela pourrait s'expliquer par l'agent anesthésique, l'uréthane, qui atténue la suppression sympathique de CB1, ou par le tonus sympathique de repos relativement élevé chez les animaux anesthésiés, qui rend l'action hypotensive des cannabinoïdes plus évidente. Chez l'homme, la consommation de marijuana et les agents cannabinoïdes (sativex et nabilone) ont été associés à une accélération aiguë de la fréquence cardiaque qui atteint généralement un pic 10-30 min après avoir fumé. Ce phénomène est considéré comme un biomarqueur important de la consommation de cannabinoïdes. L'antagoniste CB1 rimonabant a amélioré la tachycardie causée par la consommation de cannabis. La consommation de marijuana a également provoqué une hypotension et des vertiges en position debout, qui ont été atténués par le rimonabant. Une étude in vitro a démontré que l'activation des récepteurs CB1 par l'anandamide dilate les vaisseaux humains en stimulant la libération d'oxyde nitrique endothélial.[18]

10.2 Athérosclérose

La manipulation des récepteurs cannabinoïdes (activation des récepteurs CB2 et inhibition des récepteurs CB1) pourrait également limiter la progression de l'athérosclérose, comme le suggèrent les études animales. Les effets anti-athérosclérotiques des récepteurs CB2 pourraient être dus, au moins en partie, à leurs actions anti-inflammatoires. Steffens et al. ont détecté l'expression de CB2 dans les plaques d'athérome des artères coronaires humaines et de l'aorte de souris, mais pas dans les régions exemptes de lésions athérosclérotiques. Ils ont également signalé que le THC, à une dose non psychiatrique, améliorait la progression de l'athérosclérose, réduisait le contenu et la migration des macrophages dans les plaques d'athérome et supprimait l'activation des cellules T chez les souris déficientes en apolipoprotéine E, un modèle courant d'athérosclérose. Un antagoniste des récepteurs CB2 a bloqué tous ces effets, indiquant le rôle protecteur des récepteurs CB2. Des effets similaires ont été observés avec le WIN55, 212-2, qui réduit la taille de l'athérosclérose, l'infiltration des macrophages, l'expression des molécules d'adhésion (c'est-à-dire la molécule d'adhésion cellulaire vasculaire 1, la molécule d'adhésion intracellulaire 1 et la sélectine P) et l'expression des médiateurs pro-inflammatoires (c'est-à-dire le TNF-, l'IL-6 et la protéine chimiotactique monocyttaire 1) de manière CB2-dépendante. Il a également atténué l'activation induite par les lipoprotéines de basse densité oxydées (oxLDL) du facteur nucléaire NF-B (nuclear factor - lightchain-enhancer of activated B cells) qui, à son tour, régule à la hausse les facteurs pro-inflammatoires. En outre, l'activation des récepteurs CB2 a inversé la prolifération des cellules musculaires lisses de l'artère coronaire humaine induite par le TNF et la voie MAPK sous-jacente. En revanche, des données suggèrent que la signalisation CB1 contribue au processus d'athérosclérose. Tout d'abord, l'antagonisme de CB1 a réduit le dépôt de cholestérol dans les macrophages. Jiang et al. ont signalé la suppression du PPAR par l'antagoniste CB1, AM251 ; le PPAR régule à la hausse la translocase des acides gras/récepteur CD36, qui régule l'afflux de cholestérol dans les macrophages, et régule à la baisse la protéine A1 de la cassette de liaison à l'ATP, qui régule l'efflux de cholestérol. Sugamura et al. ont également montré que le rimonabant réduisait les lésions athérosclérotiques, ce qui était associé à une augmentation de l'adiponectine sérique, une protéine impliquée dans la dégradation des acides gras, et du cholestérol HDL. Deuxièmement, l'antagonisme CB1 inhibe la prolifération et la migration des

cellules musculaires lisses vasculaires. Une réduction de la prolifération et de la migration des cellules musculaires lisses d'artères coronaires humaines traitées par le rimonabant a été observée parallèlement à une diminution de l'activation de ERK1/2. Notons toutefois que les essais cliniques (STRADIVARIUS et AUDITOR) n'ont pas réussi à démontrer la capacité du rimonabant à retarder la progression de l'athérosclérose, mais l'essai STRADIVARIUS a montré un effet favorable du rimonabant sur l'élévation des HDL et la diminution des triglycérides.[18]

10.3 Lésion d'ischémie-reperfusion

Il est généralement admis que l'activation des récepteurs cannabinoïdes protège le cœur contre les lésions d'ischémie-reperfusion, principalement via l'activation des récepteurs CB2. Lagneux et Lamontagne ont d'abord rapporté que les effets cardioprotecteurs du lipopolysaccharide après une ischémie-reperfusion, à savoir la réduction de la taille de l'infarctus et l'amélioration de la contractilité du myocarde, étaient bloqués par un antagoniste des récepteurs CB2. Des effets similaires ont été rapportés par la suite pour divers endocannabinoïdes (anandamide, 2-AG et palmitoylethanolamide) et agonistes synthétiques (JWH-015 et ACEA). Un antagoniste des récepteurs CB2 a complètement aboli la réduction de la taille de l'infarctus par la totalité de ces composés, tandis qu'un antagoniste des récepteurs CB1 n'a que partiellement bloqué les effets du 2-AG. Les mécanismes possibles incluent l'activation CB2-dépendante de PI3K/Akt, p38/ERK1/2 et PKC, ainsi que l'inhibition du TNF- et des ROS.[18]

10.4 Hypertrophie cardiaque et insuffisance cardiaque

L'hypertrophie cardiaque étant un point de convergence des facteurs de risque de l'insuffisance cardiaque, on s'est intéressé au rôle de la signalisation des cannabinoïdes. L'anandamide et son analogue métaboliquement stable, le R-méthanandamide, ont supprimé les indicateurs d'hypertrophie, notamment l'hypertrophie des cardiomyocytes et l'activation des gènes fœtaux (c'est-à-dire le gène du peptide natriurétique cérébral) provoquée par l'endothéline-1 dans les myocytes ventriculaires isolés de rats néonataux. La capacité du R-méthanandamide à supprimer l'élargissement des myocytes et l'activation du gène fœtal a été

médiée par les récepteurs CB2 et CB1, respectivement. En conséquence, un agoniste CB2 sélectif, le JWH-133, a empêché uniquement l'élargissement des myocytes mais pas l'activation du gène du BNP. Un agoniste double CB1 et CB2 à pénétration cérébrale limitée, CB-13, a inhibé les deux indicateurs d'hypertrophie. Le CB-13 a activé la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK) et, de manière AMPK-dépendante, la synthase d'oxyde nitrique endothéliale (eNOS). La perturbation de la signalisation de l'AMPK, à l'aide du composant C ou du knockdown shRNA, et l'inhibition de l'eNOS à l'aide du L-NIO ont aboli les actions anti-hypertrophiques du CB-13. Liao et al. se sont également interrogés sur le rôle protecteur potentiel des récepteurs CB1 en exposant des souris déficientes en CB1 à une constriction aortique transverse (TAC). Les souris TAC déficientes en CB1 ont présenté une mortalité plus élevée, un œdème pulmonaire plus sévère et des niveaux d'épinéphrine et de norépinéphrine plus importants par rapport aux souris TAC de type sauvage et aux groupes sham déficients en CB1. Elles ont également présenté une hypertrophie du ventricule gauche et une déficience contractile plus avancées, associées à une activation accrue des MAPK (p38 et ERK1/2). Chez les souris TAC de type sauvage, l'agonisme de CB1 a amélioré l'œdème pulmonaire, réduit les taux plasmatiques d'épinéphrine et de norépinéphrine et activé l'AMPK. L'activation des récepteurs CB1 a également supprimé les MAPK dans les myocytes cardiaques de rats néonataux en culture traités par isoprotérénol. Les résultats obtenus par Wagner et al. sont en accord avec le rôle protecteur de CB1 dans un modèle de rat de remodelage cardiaque post-infarctus. Cependant, des résultats contradictoires suggèrent que l'antagonisme CB1 améliore les performances cardiaques. Mukhopadhyay et al. ont généré une insuffisance cardiaque chez des souris en utilisant de la doxorubicine, un médicament anticancéreux présentant une cardiotoxicité sévère. Les paramètres liés à la performance cardiaque, y compris la fraction d'éjection, le débit cardiaque, la contractilité et l'apoptose, se sont détériorés en réponse à la doxorubicine, alors que les antagonistes CB1 rimonabant et AM281 étaient protecteurs. Plus récemment, Lin et al. ont montré que l'hypertrophie et la fibrose du ventricule gauche observées dans un modèle murin de cardiomyopathie urémique étaient atténuées par un antagoniste CB1. De même, dans un modèle *in vitro* (cellules H9c2 traitées au sulfate d'indoxyle), l'expression des marqueurs fibrotiques (collagène I, TGF- β , et -actine musculaire lisse) a été atténuée par un antagoniste des récepteurs CB1 ou un knockdown siRNA de CB1, vis à vis de l'inhibition d'Akt.

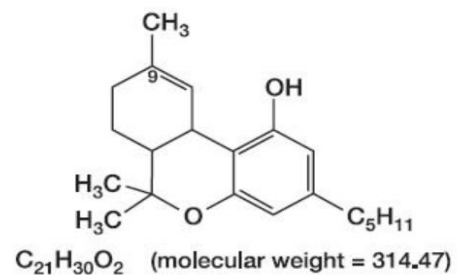
Concernant les récepteurs CB2, Weis et al. ont observé une élévation significative de l'expression des récepteurs CB2 dans le myocarde ventriculaire gauche et des endocannabinoïdes dans la circulation sanguine de patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique, alors que l'expression des récepteurs CB1 était régulée à la baisse. Ces résultats suggèrent une activation du système endocannabinoïde au cours de l'insuffisance cardiaque chronique, et en particulier des récepteurs CB2. Une expression accrue des récepteurs CB2 est également observée chez les patients atteints de sténose aortique et de marqueurs hypertrophiques sévères. Cependant, il n'est pas clair s'il s'agit d'un mécanisme de défense compensatoire ou d'un facteur nuisible. Collectivement, les preuves existantes révèlent des effets contradictoires de l'activation de CB1, et le rôle de CB2 reste flou. Cela suggère que la manipulation de la signalisation cannabinoïde en tant que nouvelle approche thérapeutique de la cardioprotection nécessite une étude plus approfondie.[18]

*Chapitre 3:
Médicaments cannabinoïdes
approuvés médicalement*

Compte tenu de la fonction du système endocannabinoïde, l'utilisation de médicaments cannabinoïdes exogènes pour le traitement ou la gestion d'un grand nombre de maladies et de troubles disparates suscite un vif intérêt. Cependant, malgré le nombre de gouvernements qui autorisent la consommation de plantes entières à des fins médicales, seuls quelques médicaments cannabinoïdes ont fait l'objet de tests rigoureux de sécurité et d'efficacité et ont donc été approuvés au niveau national par des organismes de réglementation, tels que la Federal Drug Administration (FDA) et l'Agence européenne des médicaments (EMA). [173]

1. DRONABINOL (MARINOL®)

Le Dronabinol (nom commercial Marinol®) est un Δ^9 -tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) administré par voie orale et produit synthétiquement. Il a été approuvé par la FDA en 1985 pour le traitement de l'anorexie et de la perte de poids chez les patients atteints du SIDA et pour les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (CINV) et est également approuvé par l'EMA. Ce médicament est classé comme une substance de l'annexe III, et les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont les palpitations cardiaques, l'asthénie, les douleurs abdominales et l'amnésie. Un effet secondaire rare, mais grave, est la dépersonnalisation.[173]



2. NABILONE (*Cesametm*)

Le Nabilone (nom commercial Cesamet™) est un cannabinoïde synthétique administré par voie orale (structurellement similaire au Δ^9 -THC, voir Figure.....) ayant des propriétés similaires à celles du Δ^9 -THC sur les récepteurs CB1. Ce composant a été approuvé pour le traitement des NVPC par la FDA (en 1985, puis en 2016) et est également approuvé par l'EMA. En raison de sa psychoactivité, la nabilone est classée comme un médicament de l'annexe II. Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont relativement mineurs et comprennent l'hypotension orthostatique, la bouche sèche, la somnolence/le vertige, l'euphorie, la dyspnée et les maux de tête. Les effets secondaires rares, mais graves, comprennent la psychose.[173]



3. RIMONABANT (Acomplia®)

Le Rimonabant (nom commercial Acomplia®) est un puissant antagoniste synthétique des récepteurs CB1 qui a été commercialisé en Europe (de 2006 à 2009) pour la gestion du poids, de la dyslipidémie et du diabète de type II. Cependant, en raison d'effets secondaires graves, tels que dépression majeure, idées suicidaires, nausées et infections des voies respiratoires supérieures, ce médicament a été retiré du marché par l'Agence européenne des médicaments en 2009.[173]



4. NABIXIMOLS (Sativex®)

Sativex est un spray oromucosal d'un extrait de la plante *C. sativa* qui contient principalement du Δ^9 -THC et du CBD en quantités presque égales. Le Sativex a été approuvé en Europe (en 2010) pour le traitement de la spasticité, et les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont les suivants : étourdissements, fatigue, vision floue, vertiges, constipation, diminution ou augmentation de l'appétit, et dépression. Les effets secondaires rares, mais graves, comprennent des palpitations, des modifications de la pression sanguine et des hallucinations. Chaque spray contient un ratio approximativement égal de CBD et de Δ^9 -THC (combinés pour un total de 5 mg).[173]



5. CANNABIDIOL (*Epidiolex*®)

Le cannabidiol (*Epidiolex*®) est une solution orale de CBD dérivée de plantes, pure à 98 %. Il a fait l'objet d'études toxicologiques approfondies et est approuvé pour le traitement des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut ou au syndrome de Dravet chez les patients pédiatriques. *Epidiolex* a reçu l'approbation de la FDA en 2018 et est également approuvé par l'EMA. En tant que préparation hautement purifiée de CBD, ce médicament peut être l'analogue le plus proche de l'huile de CBD lors de l'étude de la sécurité et du bénéfice thérapeutique potentiels de ce dernier agent. Les effets secondaires comprennent la toxicité hépatocellulaire, la diminution de l'appétit, la diarrhée, la somnolence et la fatigue.[173]



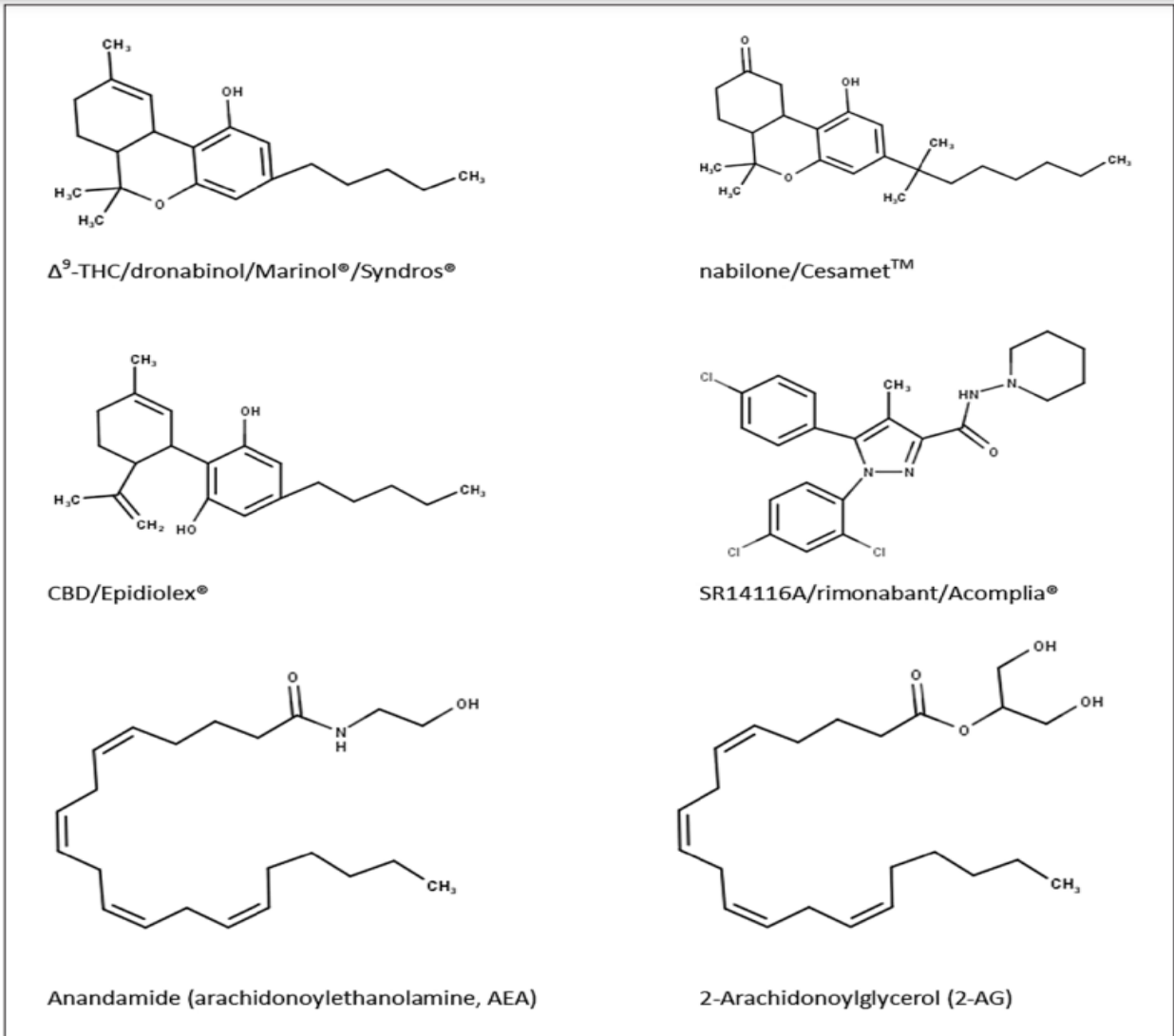


Figure 20- Structures des cannabinoïdes.[173]

Brand name	Cannabinoid component	Administration route	Dosage form	Indications	Countries
Sativex [®]	Nabiximols (<i>Cannabis sativa</i> extracts including mainly Δ^9 -THC and CBD at a ratio of 1:1)	Oromucosal	Spray	MS spasticity, symptomatic relief of neuropathic pain in MS ^a Pain in patients with advanced cancer ^a	Canada, Mexico and several European countries, among others ^b
Cesamet [®]	Nabilone (Δ^9 -THC analogue)	Oral	Capsules	Nausea and vomiting induced by chemotherapy ^c	UK, Ireland, USA, Canada
Canemes [®]	Nabilone (Δ^9 -THC analogue)	Oral	Capsules	Nausea and vomiting induced by chemotherapy	Germany, Austria
Marinol [®]	Dronabinol ((-)-trans- Δ^9 -THC)	Oral	Capsules	Anorexia related to weight loss in patients with AIDS Nausea and vomiting induced by chemotherapy ^c	UK, Ireland, USA, Canada
Syndros [®]	Dronabinol ((-)-trans- Δ^9 -THC)	Oral	Solution	Anorexia related to weight loss in patients with AIDS Nausea and vomiting induced by chemotherapy ^c	USA
Epidiolex [®]	Pure plant-derived CBD	Oral	Solution	Resistant epileptic syndromes ^d	USA
GWP42006 [®]	CBDV (plant extracts)	Oral	–	Epilepsy, autism	Not approved
Acomplia [®]	Rimonabant (SR141716)	Oral	Tablets	Obesity	Withdrawn ^e
Cannabis extracts (e.g. Tilray)	Δ^9 -THC and CBD at different ratios	Oral	Solution and capsules	Various ^f	Canada, South America, Australia, New Zealand and Europe
Dried flowers (Bedrocan [®])	Δ^9 -THC and CBD at different ratios	Oral	Plant material	Various ^f	Europe

AIDS acquired immune deficiency syndrome, CBD cannabidiol, CBDV cannabidivarin, MS multiple sclerosis, THC tetrahydrocannabinol

^aApproval indicated in Canada

^bIt is approved in more than 20 countries worldwide and, within Europe, in Austria, the Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Ireland, Israel, Luxembourg, the Netherlands, Norway, Italy, Poland, Slovakia, Spain, Switzerland, Sweden and the UK

^cIn patients who did not respond properly to conventional antiemetic treatments

^dIt is approved for the treatment of Dravet syndrome and Lennox–Gastaut syndrome. It is being evaluated for tuberous sclerosis complex

^eWithdrawn from the global market because of its psychological side effects, including depression and suicidal impulses

^fIn several states in USA, cannabis extracts are approved for post-traumatic stress disorder

^gIncluding pain, insomnia, stress, MS and depression

Figure 21-Formulations à base de cannabinoïdes[100]

6. IMPERATIFS FUTURS IMPLICATIONS

Pour l'utilisation des opioïdes Les cannabinoïdes ont suscité un intérêt en tant qu'outil de lutte contre l'épidémie d'opioïdes. Lorsque les cannabinoïdes sont utilisés en conjonction avec des médicaments opioïdes pour le traitement de la douleur chronique, une étude a trouvé une diminution de 64% de l'utilisation des opioïdes. D'un point de vue mécanique, les cannabinoïdes exogènes semblent provoquer cet effet en tempérant les symptômes de sevrage des opioïdes. De plus, comme l'effet d'épargne opioïde des cannabinoïdes a été observé comme étant plus important chez les patients souffrant de douleurs périphériques plutôt que centrales, le récepteur TRPV1 est un médiateur possible, tout comme les voies de transduction du signal communes. On a également constaté que les cannabinoïdes exogènes modulent de manière allostérique de multiples récepteurs opioïdes ; cette fonction peut servir à réduire la dose d'opioïdes nécessaire pour obtenir leur effet analgésique. Cette idée est soutenue par le fait que, bien qu'il y ait une diminution de 27 % de la douleur signalée lorsque ces médicaments sont utilisés ensemble, la pharmacocinétique de la concentration plasmatique des opioïdes ne change pas de manière significative après l'administration de cannabinoïdes. Par conséquent, la recherche devrait se concentrer sur l'utilisation des cannabinoïdes comme thérapies d'appoint pour la gestion de la douleur comme un outil pour réduire l'utilisation globale des opioïdes.[173]

Difficultés de la recherche sur le cannabis médical:

Le cannabis à forte teneur en THC et ses dérivés sont réglementés, aux États-Unis (en vertu de la loi sur les substances contrôlées de 1970), en tant que substance contrôlée de l'annexe I. Il s'agit d'une classification qui définit ces drogues comme étant des produits de consommation courante. Il s'agit d'une classification qui définit ces drogues comme ayant un potentiel élevé d'abus, aucune utilisation médicale actuellement acceptée, et un manque de sécurité accepté pour une utilisation sous surveillance médicale. Cela entrave les progrès de la recherche en réduisant l'accès et la résistance aux essais cliniques, sans parler des stigmates sociétaux. L'étude du cannabis médical est encore compliquée par la diversité des phytocannabinoïdes trouvés dans *C. sativa* qui peuvent agir de concert dans ce qui a été appelé "l'effet d'entourage". Cependant, le Δ^9 -THC et le CBD, dont la pharmacodynamique est très

différente, sont les molécules cannabinoïdes les plus répandues dans *C. sativa*. Cela a conduit au développement de médicaments contenant des ratios de CBD et de Δ^9 -THC différents de ceux trouvés dans la nature (par exemple, Sativex® [nabiximols]). Il est intéressant de noter que les rapports CBD/ Δ^9 -THC supérieurs à ceux que l'on trouve normalement semblent atténuer et/ou inverser la psychoactivité, l'euphorie et l'altération du traitement émotionnel facial qui sont causés par des quantités relativement plus élevées de Δ^9 -THC. En outre, les composants non cannabinoïdes de la plante *C. sativa*, tels que les terpénoïdes, peuvent également moduler la bioactivité des cannabinoïdes.[173]

Une autre difficulté dans l'étude de l'une des formes les plus facilement accessibles de médicaments à base de cannabis, les huiles de CBD, est qu'il y a actuellement peu ou pas de réglementation sur l'étiquetage de ces produits. En fait, des études ont révélé que certaines huiles contiennent peu ou pas de CBD et que les niveaux de Δ^9 -THC sont souvent plus élevés que ce qui est rapporté. De plus, nous avons montré que le contenu des huiles peut altérer l'efficacité du CBD dans certaines situations, ce qui complique encore la capacité d'étudier ces produits. Bien que les variations du contenu en terpènes et en cannabinoïdes dans l'huile soient inévitables en raison de la variation des cultivars et des méthodes d'extraction, des efforts doivent être faits pour garantir que les étiquettes correspondent au contenu, ce qui nécessitera sans aucun doute une réglementation de cette industrie en pleine croissance. Les futurs essais pour toute maladie ou condition médicale devraient être réalisés en utilisant des variables standardisées pour différentes formulations afin de tester l'efficacité et les voies d'administration. Dans le même ordre d'idées, les changements dans l'expression des gènes du système endocannabinoïde devraient également être mieux caractérisés chez les sujets humains atteints de ces pathologies afin de mieux comprendre les thérapies potentielles. D'autres approches, telles que l'inactivation des enzymes métaboliques FAAH et MAGL du système endocannabinoïde, suscitent un grand intérêt. Enfin, il existe un désaccord considérable entre les communautés scientifique et non scientifique sur les voies d'administration. Une grande pression est exercée sur l'utilisation de matières végétales combustibles (avec la psychoactivité qui l'accompagne, les effets potentiels de l'entourage et son détournement à des fins récréatives). Cependant, cette approche empêche la réalisation d'études placebo efficaces (il n'y a pas de condition "sham" car l'euphorie associée au Δ^9 -THC est évidente lorsqu'il est administré de

cette manière) ou d'études dose-effet soigneusement contrôlées. Par conséquent, les essais en double aveugle contrôlés par placebo (l'étalon-or pour évaluer l'efficacité) sont très difficiles, voire impossibles. Par conséquent, pour aller de l'avant, le domaine a besoin d'études pour évaluer des extraits de composants soigneusement caractérisés afin de mieux comprendre le dosage, les niveaux sanguins et les résultats pharmacothérapeutiques.[173]



Conclusion

Ces dernières années, la manipulation génétique et pharmacologique du SCE a suscité un grand intérêt en médecine, dans la recherche et dans la découverte et le développement de médicaments. La distribution des composants du système ECS dans tout le corps et le rôle physiologique/pathophysiologique des voies de signalisation ECS dans de nombreuses maladies (et leur dérèglement) offrent des opportunités prometteuses pour le développement de nouveaux médicaments cannabiniérgiques, cannabimimétiques et à base de cannabinoïdes qui modulent génétiquement ou pharmacologiquement l'ECS via l'inhibition des voies métaboliques et/ou l'agonisme ou l'antagonisme des récepteurs de l'ECS. Cette modulation entraîne une expression/activité différentielle des composants du SCE, ce qui est bénéfique pour le traitement d'un certain nombre de maladies. Des études complémentaires sont nécessaires pour étudier les mécanismes moléculaires d'action des voies de signalisation du SCE impliquées dans les maladies susmentionnées. Le SCE est un système moléculaire/biologique complexe composé de multiples éléments qui jouent également un rôle dans d'autres systèmes et processus physiologiques en dehors du SCE. Ainsi, lorsqu'ils ciblent et modulent l'expression des composants du SCE, les scientifiques et les développeurs de médicaments doivent tenir compte des conséquences sur d'autres systèmes physiologiques et se demander si la perturbation d'un composant ou d'une voie du SCE entraînera des conséquences indésirables dans d'autres domaines du SCE, voire des effets secondaires néfastes. Il peut s'agir de médicaments à molécule unique ou d'extraits de plantes entières. Ces médicaments se sont déjà révélés prometteurs dans le domaine des soins palliatifs. Maintenant que les composés potentiels de *C. sativa* L. ont été identifiés, le processus de développement des médicaments comporte plusieurs étapes qui impliquent la validation de ce potentiel, la recherche préclinique, la synthèse du composé principal sous une forme optimale pour son administration dans l'organisme et, enfin, la recherche clinique. D'autres facteurs, tels que les avantages, l'efficacité de ces composés principaux, les mécanismes d'action, les risques, les effets indésirables, les interactions médicamenteuses, les toxicités, les synergies possibles entre d'autres composés et les réponses cellulaires à d'autres médicaments thérapeutiques cannabiniérgiques, cannabimimétiques et/ou à base de cannabinoïdes, ainsi qu'à des médicaments traditionnels tels que les chimiothérapies, doivent également être étudiés. L'approbation par la Food and Drug Administration (FDA) américaine de ces produits pharmaceutiques à base de cannabinoïdes et la prise de décisions cliniques fondées dépendent strictement de l'élucidation des facteurs susmentionnés et de la production de davantage de données factuelles.



Résumés

RESUME

Titre: Le système endocannabinoïde: ses agonistes et liens avec certaines pathologies humaines.

Auteur: ABOUCHOUKRE Soufiane

Directeur de thèse: Pr. ELJAOUDI Rachid

Mots clés: Marijuana; Cannabis médical; Système endocannabinoïde; Pathologies.

Le système endocannabinoïde (SEC) est un vaste réseau neuromodulateur qui intervient à la fois dans le développement du SNC et joue un rôle majeur dans l'ajustement de nombreux processus cognitifs et physiologiques. Le SCE est composé de cannabinoïdes endogènes, de récepteurs cannabinoïdes et d'enzymes responsables de la synthèse et de la dégradation des endocannabinoïdes. Outre leur rôle endogène, les récepteurs cannabinoïdes sont la cible principale du Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC), le composant intoxicant du cannabis.

Le système endocannabinoïde (SEC) est le principal responsable du maintien de l'homéostasie, de l'équilibre de l'environnement interne (température, humeur et système immunitaire) et de l'apport et de la production d'énergie dans les systèmes biologiques vivants. Outre la régulation des processus physiologiques, le SCE influence directement l'anxiété, le comportement alimentaire/l'appétit, le comportement émotionnel, la dépression, les fonctions nerveuses, la neurogenèse, la neuroprotection, la récompense, la cognition, l'apprentissage, la mémoire, la sensation de douleur, la fertilité, la grossesse et le développement pré et postnatal. Le SCE est également impliqué dans plusieurs maladies physiopathologiques telles que le cancer, les maladies cardiovasculaires et les maladies neurodégénératives. Ces dernières années, la manipulation génétique et pharmacologique du SCE a suscité un grand intérêt en médecine, dans la recherche et dans la découverte et le développement de médicaments. La distribution des composants du système ECS dans tout le corps et le rôle physiologique/pathophysiologique des voies de signalisation ECS dans de nombreuses maladies offrent des opportunités prometteuses pour le développement de nouveaux médicaments thérapeutiques cannabiniérgiques, cannabimimétiques et à base de cannabinoïdes qui modulent génétiquement ou pharmacologiquement l'ECS via l'inhibition des voies métaboliques et/ou l'agonisme ou l'antagonisme des récepteurs de l'ECS. Cette modulation entraîne une expression/activité différentielle des composants du SCE qui peut être bénéfique dans le traitement d'un certain nombre de maladies.

Abstract

Title: The endocannabinoid system: its agonists and links with certain human pathologies.

Author: ABOUCHOUKRE Soufiane

Director of the thesis : Pr. ELJAOUDI Rachid

Keywords: Marijuana; Medical cannabis; Endocannabinoid system; Pathologies.

The endocannabinoid system (ECS) is a large neuromodulatory network that is involved in both CNS development and plays a major role in the adjustment of many cognitive and physiological processes. The ECS is composed of endogenous cannabinoids, cannabinoid receptors and enzymes responsible for the synthesis and degradation of endocannabinoids. In addition to their endogenous role, cannabinoid receptors are the primary target of Δ^9 - tetrahydrocannabinol (THC), the intoxicating component of cannabis.

The endocannabinoid system (ECS) is primarily responsible for maintaining homeostasis, balancing the internal environment (temperature, mood, and immune system), and supplying and producing energy in living biological systems. In addition to regulating physiological processes, the ECS directly influences anxiety, eating/appetite behavior, emotional behavior, depression, nerve function, neurogenesis, neuroprotection, reward, cognition, learning, memory, pain sensation, fertility, pregnancy, and pre- and post-natal development. The ECS is also involved in several pathophysiological diseases such as cancer, cardiovascular diseases and neurodegenerative diseases. In recent years, genetic and pharmacological manipulation of the ECS has attracted great interest in medicine, research and drug discovery and development. The distribution of ECS components throughout the body and the physiological/pathophysiological role of ECS signaling pathways in many diseases offer promising opportunities for the development of novel cannabinergic, cannabimimetic, and cannabinoid-based therapeutic drugs that genetically or pharmacologically modulate ECS via inhibition of metabolic pathways and/or agonism or antagonism of ECS receptors. This modulation results in differential expression/activity of ECS components that may be beneficial in the treatment of a number of diseases.

ملخص

العنوان: الجهاز الداخلي القنبي: محفزاته وعلاقته ببعض الأمراض.

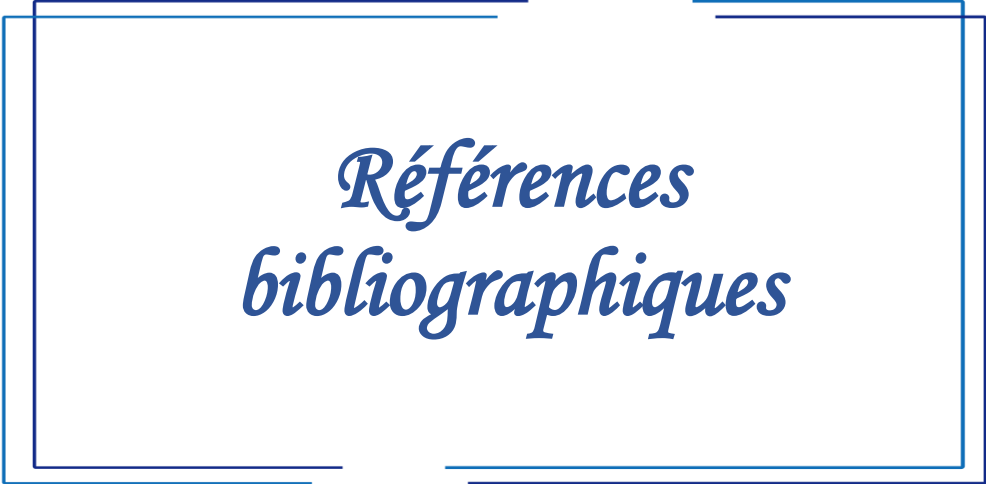
المؤلف: أبوشكر سفيان.

المقرر: الأستاذ الجاودي رشيد.

الكلمات الأساسية: الماريجوانا؛ القنب الطبي؛ الجهاز الداخلي للكانابينويدات؛ الأمراض.

الجهاز الداخلي القنبي هو نظام تعديل الأعصاب الواسع النطاق الذي يتدخل في تطوير الجهاز العصبي المركزي ويؤدي دورًا رئيسيًا في ضبط العديد من العمليات الإدراكية والفسولوجية. يتكون الجهاز الداخلي القنبي من القنبيويدات الذاتية النشوء، ومستقبلات القنبيويدات، والإنزيمات المسؤولة عن تخليق وتحلل القنبيويدات الذاتية. بالإضافة إلى دورها الذاتي، فإن مستقبلات القنبيويدات هي الهدف الرئيسي لمادة تتراهيدروكانابينول، المادة المسببة للسموم في القنب.

الجهاز الداخلي القنبي هو المسؤول الرئيسي عن المحافظة على التوازن في البيئة الداخلية (درجة الحرارة والمزاج والجهاز المناعي) وتوفير وتوليد الطاقة في الأنظمة الحية الحيوية. بالإضافة إلى ضبط العمليات الفسيولوجية، يؤثر الجهاز الداخلي القنبي مباشرة على القلق، والسلوك الغذائي والشهية، والسلوك العاطفي، والاكتئاب، والوظائف العصبية، وتكوين الأعصاب، والحماية العصبية، والمكافأة، والإدراك، والتعلم، والذاكرة، والشعور بالألم، والخصوبة، والحمل والتنمية الجنينية وما بعد الولادة. ويتورط الجهاز الداخلي القنبي أيضًا في العديد من الأمراض المرضية الفسيولوجية مثل السرطان والأمراض القلبية والأوعية الدموية والأمراض العصبية التنكسية. في السنوات الأخيرة، لفت التلاعب الجيني والدوائي للجهاز الداخلي القنبي إهتمامًا كبيرًا في الطب والبحث وإكتشاف الأدوية وتطويرها. توزيع مكونات الجهاز الداخلي القنبي في جميع أنحاء الجسم والدور الفسيولوجي / المرضي في مسارات إشارة النظام الإندوكانابينويد في العديد من الأمراض توفر فرصًا واعدة لتطوير أدوية جديدة تعتمد على القنبيويدات والتي تعمل على تعديل الجهاز الداخلي القنبي جينيًا أو دوائيًا من خلال تثبيط مسارات الأيض و / أو النشاط الانتصابي أو الخافض للتأثيرات على مستقبلات الجهاز الداخلي القنبي. يؤدي هذا التعديل إلى التعبير / النشاط التفاضلي لمكونات الجهاز الداخلي القنبي التي قد تكون مفيدة في علاج عدد من الأمراض.



*Références
bibliographiques*

- [1] Lu H-C, Mackie K. Review of the Endocannabinoid System. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging* 2021;6:607–15.
<https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.07.016>.
- [2] Albano V. CBD and the Endocannabinoid System. *Physicians Lab* 2019.
<https://physicianslab.com/cbd-and-the-endocannabinoid-system/> (accessed January 7, 2023).
- [3] Crocq M-A. History of cannabis and the endocannabinoid system. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2020;22:223–8.
<https://doi.org/10.31887/DCNS.2020.22.3/mcrocq>.
- [4] Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev* 2002;54:161–202. <https://doi.org/10.1124/pr.54.2.161>.
- [5] Wootten D, Christopoulos A, Marti-Solano M, Babu MM, Sexton PM. Mechanisms of signalling and biased agonism in G protein-coupled receptors. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2018;19:638–53. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0049-3>.
- [6] Bodor AL, Katona I, Nyíri G, Mackie K, Ledent C, Hájos N, et al. Endocannabinoid signaling in rat somatosensory cortex: laminar differences and involvement of specific interneuron types. *J Neurosci* 2005;25:6845–56.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0442-05.2005>.
- [7] Hu SS-J, Mackie K. Distribution of the Endocannabinoid System in the Central Nervous System. *Handb Exp Pharmacol* 2015;231:59–93.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-20825-1_3.
- [8] Nyíri G, Cserép C, Szabadits E, Mackie K, Freund TF. CB1 cannabinoid receptors are enriched in the perisynaptic annulus and on preterminal segments of hippocampal GABAergic axons. *Neuroscience* 2005;136:811–22.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.01.026>.

- [9] Bénard G, Massa F, Puente N, Lourenço J, Bellocchio L, Soria-Gómez E, et al. Mitochondrial CB₁ receptors regulate neuronal energy metabolism. *Nat Neurosci* 2012;15:558–64. <https://doi.org/10.1038/nn.3053>.
- [10] Endocannabinoids mediate neuron-astrocyte communication - PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18367089/> (accessed December 25, 2022).
- [11] A single-nucleus transcriptomic atlas of the dog hippocampus reveals the potential relationship between specific cell types and domestication - PMC n.d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9772819/> (accessed December 25, 2022).
- [12] Oakes MD, Law WJ, Clark T, Bamber BA, Komuniecki R. Cannabinoids Activate Monoaminergic Signaling to Modulate Key *C. elegans* Behaviors. *J Neurosci* 2017;37:2859–69. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3151-16.2017>.
- [13] Targeting Cannabinoid Signaling in the Immune System: “High”-ly Exciting Questions, Possibilities, and Challenges - PMC n.d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5686045/> (accessed December 25, 2022).
- [14] Frontiers | Endocannabinoid Modulation of Microglial Phenotypes in Neuropathology n.d. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.00087/full> (accessed December 25, 2022).
- [15] Davies C, Segre G, Estradé A, Radua J, De Micheli A, Provenzani U, et al. Prenatal and perinatal risk and protective factors for psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2020;7:399–410. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30057-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30057-2).
- [16] The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids - NCBI Bookshelf n.d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK423845/> (accessed December 25, 2022).

- [17] Gene-Environment Interactions in Schizophrenia: A Literature Review - PMC n.d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8702084/> (accessed December 25, 2022).
- [18] Lu Y, Anderson HD. Cannabinoid signaling in health and disease. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 2017;95:311–28.
- [19] Yang H, Zhou J, Lehmann C. GPR55 - a putative “type 3” cannabinoid receptor in inflammation. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2016;27:297–302. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2015-0080>.
- [20] The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor - PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17876302/> (accessed January 2, 2023).
- [21] Nishida M, Tanabe S, Maruyama Y, Mangmool S, Urayama K, Nagamatsu Y, et al. α 12/13- and Reactive Oxygen Species-dependent Activation of c-Jun NH2-terminal Kinase and p38 Mitogen-activated Protein Kinase by Angiotensin Receptor Stimulation in Rat Neonatal Cardiomyocytes*. *Journal of Biological Chemistry* 2005;280:18434–41. <https://doi.org/10.1074/jbc.M409710200>.
- [22] Henstridge CM, Balenga NAB, Ford LA, Ross RA, Waldhoer M, Irving AJ. The GPR55 ligand L-alpha-lysophosphatidylinositol promotes RhoA-dependent Ca²⁺ signaling and NFAT activation. *FASEB J* 2009;23:183–93. <https://doi.org/10.1096/fj.08-108670>.
- [23] Ross RA. Anandamide and vanilloid TRPV1 receptors. *Br J Pharmacol* 2003;140:790–801. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705467>.
- [24] Fernandes ES, Fernandes MA, Keeble JE. The functions of TRPA1 and TRPV1: moving away from sensory nerves. *Br J Pharmacol* 2012;166:510–21. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01851.x>.
- [25] Transient receptor potential vanilloid gene deletion exacerbates inflammation and atypical cardiac remodeling after myocardial infarction - PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19114647/> (accessed January 2, 2023).

- [26] Tóth A, Blumberg PM, Boczán J. Anandamide and the vanilloid receptor (TRPV1). *Vitam Horm* 2009;81:389–419. [https://doi.org/10.1016/S0083-6729\(09\)81015-7](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(09)81015-7).
- [27] Systeme Endocannabinoïde : Rôle, Fonctionnement, A quoi sert-il ? | Yogah. <https://yogah.eu/> n.d. <https://yogah.eu/blog/systeme-endocannabinoide/> (accessed January 7, 2023).
- [28] « Cannabinoïdes et douleur: what else? Dr LOUIS Frédéric Anesthésie Algologie Conseils nutritionnels en douleur CHC-Ste Elisabeth » n.d.
- [29] Lu H-C, Mackie K. An introduction to the endogenous cannabinoid system. *Biol Psychiatry* 2016;79:516–25. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.07.028>.
- [30] Venance L, Maldonado R, Manzoni O. Le système endocannabinoïde central. *Med Sci (Paris)* 2004;20:45–53. <https://doi.org/10.1051/medsci/200420145>.
- [31] Castel P, Simon P, Barbier M, Sunyach C, Tassistro V, Manzoni O, et al. Focus sur le système endocannabinoïde et la reprotoxicité du cannabis chez la femme à l’heure du débat sur sa dépénalisation en France. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* 2020;48:384–92. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2020.01.024>.
- [32] Hourani W, Alexander SPH. Cannabinoid ligands, receptors and enzymes: Pharmacological tools and therapeutic potential. *Brain Neurosci Adv* 2018;2:2398212818783908. <https://doi.org/10.1177/2398212818783908>.
- [33] Huestis MA, Sempio C, Newmeyer MN, Andersson M, Barnes AJ, Abulseoud OA, et al. Free and Glucuronide Urine Cannabinoids after Controlled Smoked, Vaporized and Oral Cannabis Administration in Frequent and Occasional Cannabis Users. *J Anal Toxicol* 2020;44:651–60. <https://doi.org/10.1093/jat/bkaa046>.
- [34] Gunasekaran N, Long L, Dawson B, Hansen G, Richardson D, Li K, et al. Reintoxication: the release of fat-stored Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) into blood is enhanced by food deprivation or ACTH exposure. *Br J Pharmacol* 2009;158:1330–7. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00399.x>.

- [35] Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids - PubMed n.d.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12648025/> (accessed January 11, 2023).
- [36] Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:2477–82.
<https://doi.org/10.1111/bcp.13710>.
- [37] Ohlsson A, Lindgren JE, Andersson S, Agurell S, Gillespie H, Hollister LE. Single-dose kinetics of deuterium-labelled cannabidiol in man after smoking and intravenous administration. *Biomed Environ Mass Spectrom* 1986;13:77–83.
<https://doi.org/10.1002/bms.1200130206>.
- [38] Human cannabinoid pharmacokinetics - PubMed n.d.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17712819/> (accessed January 11, 2023).
- [39] A protocol for the delivery of cannabidiol (CBD) and combined CBD and Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) by vaporisation | *BMC Pharmacology and Toxicology* | Full Text n.d.
<https://bmcparmacoltoxicol.biomedcentral.com/articles/10.1186/2050-6511-15-58> (accessed January 11, 2023).
- [40] Martin JH, Schneider J, Lucas CJ, Galettis P. Exogenous Cannabinoid Efficacy: Merely a Pharmacokinetic Interaction? *Clin Pharmacokinet* 2018;57:539–45.
<https://doi.org/10.1007/s40262-017-0599-0>.
- [41] Toennes SW, Ramaekers JG, Theunissen EL, Moeller MR, Kauert GF. Comparison of cannabinoid pharmacokinetic properties in occasional and heavy users smoking a marijuana or placebo joint. *J Anal Toxicol* 2008;32:470–7.
<https://doi.org/10.1093/jat/32.7.470>.
- [42] Cannabis Vaporizer Combines Efficient Delivery of THC with Effective Suppression of Pyrolytic Compounds: *Journal of Cannabis Therapeutics*: Vol 4, No 1 n.d.
https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1300/J175v04n01_02 (accessed January 11, 2023).

- [43] Australian public assessment report for Nabiximols 2013.
- [44] Gaston TE, Friedman D. Pharmacology of cannabinoids in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2017;70:313–8. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.11.016>.
- [45] Interactions of delta 1-tetrahydrocannabinol with cannabinol and cannabidiol following oral administration in man. Assay of cannabinol and cannabidiol by mass fragmentography - PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6273208/> (accessed January 11, 2023).
- [46] (PDF) Heat Exposure of Cannabis sativa Extracts Affects the Pharmacokinetic and Metabolic Profile in Healthy Male Subjects n.d. https://www.researchgate.net/publication/221697541_Heat_Exposure_of_Cannabis_sativa_Extracts_Affects_the_Pharmacokinetic_and_Metabolic_Profile_in_Healthy_Male_Subjects (accessed January 11, 2023).
- [47] World Journal of Neurology - Baishideng Publishing Group n.d. <https://www.wjgnet.com/2218-6212/CitedArticlesInF6?id=10.1126%2Fscience.1470919> (accessed January 2, 2023).
- [48] Sommano SR, Chittasupho C, Ruksiriwanich W, Jantrawut P. The Cannabis Terpenes. *Molecules* 2020;25:5792. <https://doi.org/10.3390/molecules25245792>.
- [49] Pellati F, Borgonetti V, Brighenti V, Biagi M, Benvenuti S, Corsi L. *Cannabis sativa* L. and Nonpsychoactive Cannabinoids: Their Chemistry and Role against Oxidative Stress, Inflammation, and Cancer. *BioMed Research International* 2018;2018:1–15. <https://doi.org/10.1155/2018/1691428>.
- [50] Chouvy P-A. Moroccan hashish as an example of a cannabis terroir product. *GeoJournal* 2022. <https://doi.org/10.1007/s10708-022-10791-5>.
- [51] History of cannabis. The University of Sydney n.d. <https://www.sydney.edu.au/lambert/medicinal-cannabis/history-of-cannabis.html> (accessed December 11, 2022).

- [52] Li H-L. An archaeological and historical account of cannabis in China. *Econ Bot* 1973;28:437–48. <https://doi.org/10.1007/BF02862859>.
- [53] Touw M. The religious and medicinal uses of Cannabis in China, India and Tibet. *J Psychoactive Drugs* 1981;13:23–34. <https://doi.org/10.1080/02791072.1981.10471447>.
- [54] Cherney JH, Small E. Industrial Hemp in North America: Production, Politics and Potential. *Agronomy* 2016;6:58. <https://doi.org/10.3390/agronomy6040058>.
- [55] Zuardi AW. History of cannabis as a medicine: a review. *Braz J Psychiatry* 2006;28:153–7. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462006000200015>.
- [56] History of Therapeutic Cannabis | BibSonomy n.d. <https://www.bibsonomy.org/bibtex/aa68a99d0a65361e826303204d4f31b5> (accessed December 11, 2022).
- [57] Mikuriya TH. Marijuana in medicine: past, present and future. *Calif Med* 1969;110:34–40.
- [58] Du hachisch et de l'aliénation mentale : études psychologiques / par J. Moreau (de Tours). Wellcome Collection n.d. <https://wellcomecollection.org/works/epa8aceh> (accessed December 11, 2022).
- [59] MARIHUANA RECONSIDERED | Office of Justice Programs n.d. <https://www.ojp.gov/ncjrs/virtual-library/abstracts/marihuana-reconsidered> (accessed December 11, 2022).
- [60] Marihuana, the Forbidden Medicine. Yale University Press n.d. <https://yalebooks.yale.edu/9780300070866/marihuana-the-forbidden-medicine> (accessed December 11, 2022).
- [61] Key Substance Use and Mental Health Indicators in the United States: Results from the 2020 National Survey on Drug Use and Health 2020:156.

- [62] Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish | Journal of the American Chemical Society n.d. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ja01062a046> (accessed December 11, 2022).
- [63] Carlini EA. The good and the bad effects of (-) trans-delta-9-tetrahydrocannabinol (Delta 9-THC) on humans. *Toxicon* 2004;44:461–7. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2004.05.009>.
- [64] Mechoulam R, Parker LA, Gallily R. Cannabidiol: an overview of some pharmacological aspects. *J Clin Pharmacol* 2002;42:11S-19S. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.2002.tb05998.x>.
- [65] Grotenhermen F. Cannabinoids. *Current Drug Targets CNS and Neurological Disorders* 2005;4:507–30. <https://doi.org/10.2174/156800705774322111>.
- [66] Arseneault L, Cannon M, Witton J, Murray RM. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry* 2004;184:110–7. <https://doi.org/10.1192/bjp.184.2.110>.
- [67] Pope HG, Gruber AJ, Hudson JI, Cohane G, Huestis MA, Yurgelun-Todd D. Early-onset cannabis use and cognitive deficits: what is the nature of the association? *Drug Alcohol Depend* 2003;69:303–10. [https://doi.org/10.1016/s0376-8716\(02\)00334-4](https://doi.org/10.1016/s0376-8716(02)00334-4).
- [68] Brief history of cannabinoids research | Fundación CANNA: Scientific studies and cannabis testing n.d. <https://www.fundacion-canna.es/en/brief-history-cannabinoids-research> (accessed January 7, 2023).
- [69] Marijuana Presentation. *prezi.com* n.d. <https://prezi.com/a7gdry-rrf1n/marijuana-presentation/> (accessed December 12, 2022).
- [70] Cruise D. Cannabis in Form Information on Cannabis n.d.
- [71] (PDF) Cannabis in Form Information on Cannabis | Dennis Cruise - Academia.edu n.d. https://www.academia.edu/27477304/Cannabis_in_Form_Information_on_Cannabis (accessed December 12, 2022).

- [72] Tétreault N. ENJEUX LÉGAUX ET ANALYTIQUES. IN VIVO n.d.
- [73] marijuana noun – Definition, pictures, pronunciation and usage notes | Oxford Advanced Learner’s Dictionary at OxfordLearnersDictionaries.com.
WwwOxfordlearnersdictionariesCom n.d.
- [74] Cruise D. Cannabis in Form Information on Cannabis n.d.
- [75] The Science, the History, and the Significance of Cannabis and Tetrahydrocannabinol | by A.A. Vaflor | Medium n.d.
<https://medium.com/@aavaflor/the-science-the-history-and-the-significance-of-cannabis-and-tetrahydrocannabinol-4730865ea1a2> (accessed December 12, 2022).
- [76] hashish - WordReference.com Dictionary of English n.d.
<https://www.wordreference.com/definition/hashish> (accessed December 12, 2022).
- [77] Cannabis drug - profilpelajar.com n.d.
[https://profilpelajar.com/article/Cannabis_\(drug\)](https://profilpelajar.com/article/Cannabis_(drug)) (accessed December 12, 2022).
- [78] Le hash Rosin Tech- Alchimia Grow Shop n.d.
<https://www.alchimiaweb.com/blogfr/hash-rosin-tech/> (accessed December 12, 2022).
- [79] Forensic Chemistry of Substance Misuse: A Guide to Drug Control - PDF Free Download n.d. <https://epdf.tips/forensic-chemistry-of-substance-misuse-a-guide-to-drug-control.html> (accessed December 12, 2022).
- [80] Davis D. Ingestible plant source pill and method. WO2016205923A1, 2016.
- [81] The Science of Marijuana, 2nd edn. Br J Clin Pharmacol 2009;67:268.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2008.03355.x>.
- [82] How Hash Oil Is Blowing Up Across the U.S. — Literally | WIRED n.d.
<https://www.wired.com/2013/02/hash-oil-explosion/> (accessed December 12, 2022).
- [83] Chronicle Books Complete Backlist 2021 Catalog | PDF n.d.
<https://fr.scribd.com/document/537472557/Chronicle-Books-Complete-Backlist-2021-Catalog> (accessed December 12, 2022).

- [84] Marihuana prensada: El lado negro de la hierba canábica. BioBioChile - La Red de Prensa Más Grande de Chile 2015.
<http://www.biobiochile.cl/noticias/2015/09/05/marihuana-prensada-el-lado-negro-de-la-hierba-canabica.shtml> (accessed April 8, 2023).
- [85] (PDF) Violencia política y movimientos sociales en América Latina, Ediciones Uninorte- CLACSO, 2013. n.d.
https://www.researchgate.net/publication/280166876_Violencia_politica_y_movimientos_sociales_en_America_Latina_Ediciones_Uninorte-CLACSO_2013 (accessed December 12, 2022).
- [86] Bazán V, Fuchs M-C, Konrad-Adenauer-Stiftung, editors. Justicia y política en América Latina. Berlin: Konrad-Adenauer-Stiftung; 2018.
- [87] Group TAP. An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG IV. *Botanical Journal of the Linnean Society* 2016;181:1–20. <https://doi.org/10.1111/boj.12385>.
- [88] Farag S. Cannabinoids production in Cannabis sativa L.: An in vitro approach, Technische Universität Dortmund; 2014. <https://doi.org/10.17877/DE290R-16424>.
- [89] Riboulet-Zemouli K. ‘Cannabis’ ontologies I: Conceptual issues with Cannabis and cannabinoids terminology. *Drug Science, Policy and Law* 2020;6:2050324520945797. <https://doi.org/10.1177/2050324520945797>.
- [90] ResearchGate n.d.
https://www.researchgate.net/publication/325746305_Cannabinoids_production_in_Cannabis_sativa_L_An_in_vitro_approach/download (accessed April 4, 2023).
- [91] Elsohly MA, Slade D. Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sci* 2005;78:539–48.
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.09.011>.

- [92] Gülck T, Møller BL. Phytocannabinoids: Origins and Biosynthesis. *Trends in Plant Science* 2020;25:985–1004. <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2020.05.005>.
- [93] Sommano SR, Chittasupho C, Ruksiriwanich W, Jantrawut P. The Cannabis Terpenes. *Molecules* 2020;25:5792. <https://doi.org/10.3390/molecules25245792>.
- [94] Howlett AC, Abood ME. CB1 and CB2 Receptor Pharmacology. *Adv Pharmacol* 2017;80:169–206. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2017.03.007>.
- [95] Castaneto MS, Gorelick DA, Desrosiers NA, Hartman RL, Pirard S, Huestis MA. Synthetic Cannabinoids: Epidemiology, Pharmacodynamics, and Clinical Implications. *Drug Alcohol Depend* 2014;0:12–41. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.08.005>.
- [96] Szaflarski JP, Bebin EM. Cannabis, cannabidiol, and epilepsy--from receptors to clinical response. *Epilepsy Behav* 2014;41:277–82. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.08.135>.
- [97] Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol* 2008;153:199–215. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707442>.
- [98] Thomas A, Baillie GL, Phillips AM, Razdan RK, Ross RA, Pertwee RG. Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB1 and CB2 receptor agonists in vitro. *Br J Pharmacol* 2007;150:613–23. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707133>.
- [99] Bhattacharyya S, Morrison PD, Fusar-Poli P, Martin-Santos R, Borgwardt S, Winton-Brown T, et al. Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:764–74. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.184>.
- [100] Fraguas-Sánchez AI, Torres-Suárez AI. Medical Use of Cannabinoids. *Drugs* 2018;78:1665–703. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0996-1>.

- [101] The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis - PMC n.d.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC166293/> (accessed January 3, 2023).
- [102] Kirkham TC, Williams CM, Fezza F, Di Marzo V. Endocannabinoid levels in rat limbic forebrain and hypothalamus in relation to fasting, feeding and satiation: stimulation of eating by 2-arachidonoyl glycerol. *Br J Pharmacol* 2002;136:550–7. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704767>.
- [103] Touriño C, Oveisi F, Lockney J, Piomelli D, Maldonado R. FAAH deficiency promotes energy storage and enhances the motivation for food. *Int J Obes (Lond)* 2010;34:557–68. <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.262>.
- [104] Beal JE, Olson R, Laubenstein L, Morales JO, Bellman P, Yangco B, et al. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:89–97. [https://doi.org/10.1016/0885-3924\(94\)00117-4](https://doi.org/10.1016/0885-3924(94)00117-4).
- [105] World Journal of Cardiology - Baishideng Publishing Group n.d.
<https://www.wjgnet.com/1949-8462/CitedArticlesInF6?id=10.1038%2Foby.2008.509> (accessed January 3, 2023).
- [106] Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rössner S, RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005;365:1389–97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66374-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66374-X).
- [107] Bray GA. Treatment of the Metabolic Syndrome with Weight Loss, Exercise, Hormones, and Surgery. In: Hansen BC, Bray GA, editors. *The Metabolic Syndrome: Epidemiology Clinical Treatment and Underlying Mechanisms*, Totowa, NJ: Humana Press; 2008, p. 57–73. https://doi.org/10.1007/978-1-60327-116-5_4.

- [108] Di Marzo V, Després J-P. CB1 antagonists for obesity--what lessons have we learned from rimonabant? *Nat Rev Endocrinol* 2009;5:633–8.
<https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.197>.
- [109] A novel peripherally restricted cannabinoid receptor antagonist, AM6545, reduces food intake and body weight, but does not cause malaise, in rodents - PMC n.d.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2990160/> (accessed January 3, 2023).
- [110] Tam J, Vemuri VK, Liu J, Bátkai S, Mukhopadhyay B, Godlewski G, et al. Peripheral CB1 cannabinoid receptor blockade improves cardiometabolic risk in mouse models of obesity. *J Clin Invest* 2010;120:2953–66.
<https://doi.org/10.1172/JCI42551>.
- [111] Hsiao W-C, Shia K-S, Wang Y-T, Yeh Y-N, Chang C-P, Lin Y, et al. A novel peripheral cannabinoid receptor 1 antagonist, BPR0912, reduces weight independently of food intake and modulates thermogenesis. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:495–504. <https://doi.org/10.1111/dom.12447>.
- [112] Pharmacological Blockade of Cannabinoid CB1 Receptors in Diet-Induced Obesity Regulates Mitochondrial Dihydrolipoamide Dehydrogenase in Muscle | PLOS ONE n.d. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0145244> (accessed January 3, 2023).
- [113] Verty ANA, Stefanidis A, McAinch AJ, Hryciw DH, Oldfield B. Anti-Obesity Effect of the CB2 Receptor Agonist JWH-015 in Diet-Induced Obese Mice. *PLOS ONE* 2015;10:e0140592. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140592>.
- [114] Wright K, Rooney N, Feeney M, Tate J, Robertson D, Welham M, et al. Differential expression of cannabinoid receptors in the human colon: cannabinoids promote epithelial wound healing. *Gastroenterology* 2005;129:437–53.
<https://doi.org/10.1016/j.gastro.2005.05.026>.

- [115] Krishnan G, Chatterjee N. Endocannabinoids alleviate proinflammatory conditions by modulating innate immune response in muller glia during inflammation. *Glia* 2012;60:1629–45. <https://doi.org/10.1002/glia.22380>.
- [116] Gui H, Tong Q, Qu W, Mao C-M, Dai S-M. The endocannabinoid system and its therapeutic implications in rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol* 2015;26:86–91. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.03.006>.
- [117] Sánchez C, de Ceballos ML, Gomez del Pulgar T, Rueda D, Corbacho C, Velasco G, et al. Inhibition of glioma growth in vivo by selective activation of the CB(2) cannabinoid receptor. *Cancer Res* 2001;61:5784–9.
- [118] Caffarel MM, Andradas C, Mira E, Pérez-Gómez E, Cerutti C, Moreno-Bueno G, et al. Cannabinoids reduce ErbB2-driven breast cancer progression through Akt inhibition. *Mol Cancer* 2010;9:196. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-9-196>.
- [119] Chung SC, Hammarsten P, Josefsson A, Stattin P, Granfors T, Egevad L, et al. A high cannabinoid CB(1) receptor immunoreactivity is associated with disease severity and outcome in prostate cancer. *Eur J Cancer* 2009;45:174–82. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.010>.
- [120] Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol* 2008;153:199–215. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707442>.
- [121] Galve-Roperh I, Sánchez C, Cortés ML, Gómez del Pulgar T, Izquierdo M, Guzmán M. Anti-tumoral action of cannabinoids: involvement of sustained ceramide accumulation and extracellular signal-regulated kinase activation. *Nat Med* 2000;6:313–9. <https://doi.org/10.1038/73171>.
- [122] Torres S, Lorente M, Rodríguez-Fornés F, Hernández-Tiedra S, Salazar M, García-Taboada E, et al. A combined preclinical therapy of cannabinoids and temozolomide against glioma. *Mol Cancer Ther* 2011;10:90–103. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-10-0688>.

- [123] De Petrocellis L, Melck D, Palmisano A, Bisogno T, Laezza C, Bifulco M, et al. The endogenous cannabinoid anandamide inhibits human breast cancer cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:8375–80. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.14.8375>.
- [124] Orellana-Serradell O, Poblete CE, Sanchez C, Castellón EA, Gallegos I, Huidobro C, et al. Proapoptotic effect of endocannabinoids in prostate cancer cells. *Oncol Rep* 2015;33:1599–608. <https://doi.org/10.3892/or.2015.3746>.
- [125] Cannabinoids reduce ErbB2-driven breast cancer progression through Akt inhibition - PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20649976/> (accessed January 3, 2023).
- [126] Cianchi F, Papucci L, Schiavone N, Lulli M, Magnelli L, Vinci MC, et al. Cannabinoid receptor activation induces apoptosis through tumor necrosis factor alpha-mediated ceramide de novo synthesis in colon cancer cells. *Clin Cancer Res* 2008;14:7691–700. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-0799>.
- [127] Ramer R, Merkord J, Rohde H, Hinz B. Cannabidiol inhibits cancer cell invasion via upregulation of tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1. *Biochem Pharmacol* 2010;79:955–66. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2009.11.007>.
- [128] Becker DE. Nausea, Vomiting, and Hiccups: A Review of Mechanisms and Treatment. *Anesth Prog* 2010;57:150–7. <https://doi.org/10.2344/0003-3006-57.4.150>.
- [129] Sharkey KA, Darmani NA, Parker LA. Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids and the endocannabinoid system. *Eur J Pharmacol* 2014;722:10.1016/j.ejphar.2013.09.068. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.09.068>.
- [130] Meiri E, Jhangiani H, Vredenburgh JJ, Barbato LM, Carter FJ, Yang H-M, et al. Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Curr Med Res Opin* 2007;23:533–43. <https://doi.org/10.1185/030079907x167525>.

- [131] Duran M, Pérez E, Abanades S, Vidal X, Saura C, Majem M, et al. Preliminary efficacy and safety of an oromucosal standardized cannabis extract in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:656–63. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03743.x>.
- [132] Hu D-L, Zhu G, Mori F, Omoe K, Okada M, Wakabayashi K, et al. Staphylococcal enterotoxin induces emesis through increasing serotonin release in intestine and it is downregulated by cannabinoid receptor 1. *Cell Microbiol* 2007;9:2267–77. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2007.00957.x>.
- [133] Darmani NA. Mechanisms of Broad-Spectrum Antiemetic Efficacy of Cannabinoids against Chemotherapy-Induced Acute and Delayed Vomiting. *Pharmaceuticals (Basel)* 2010;3:2930–55. <https://doi.org/10.3390/ph3092930>.
- [134] Anandamide transport inhibition by ARN272 attenuates nausea-induced behaviour in rats, and vomiting in shrews (*Suncus murinus*) - PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23991698/> (accessed January 4, 2023).
- [135] Walker JM, Huang SM, Strangman NM, Tsou K, Sañudo-Peña MC. Pain modulation by release of the endogenous cannabinoid anandamide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:12198–203.
- [136] Anandamide suppresses pain initiation through a peripheral endocannabinoid mechanism - PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20852626/> (accessed January 4, 2023).
- [137] Malan TP, Ibrahim MM, Lai J, Vanderah TW, Makriyannis A, Porreca F. CB2 cannabinoid receptor agonists: pain relief without psychoactive effects? *Curr Opin Pharmacol* 2003;3:62–7. [https://doi.org/10.1016/s1471-4892\(02\)00004-8](https://doi.org/10.1016/s1471-4892(02)00004-8).
- [138] Beltramo M, Bernardini N, Bertorelli R, Campanella M, Nicolussi E, Fredduzzi S, et al. CB2 receptor-mediated antihyperalgesia: possible direct involvement of neural mechanisms. *Eur J Neurosci* 2006;23:1530–8. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04684.x>.

- [139] Romero TRL, Resende LC, Guzzo LS, Duarte IDG. CB1 and CB2 cannabinoid receptor agonists induce peripheral antinociception by activation of the endogenous noradrenergic system. *Anesth Analg* 2013;116:463–72. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182707859>.
- [140] Correa F, Docagne F, Mestre L, Clemente D, Hernangómez M, Loría F, et al. A role for CB2 receptors in anandamide signalling pathways involved in the regulation of IL-12 and IL-23 in microglial cells. *Biochem Pharmacol* 2009;77:86–100. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.09.014>.
- [141] Eljaschewitsch E, Witting A, Mawrin C, Lee T, Schmidt PM, Wolf S, et al. The endocannabinoid anandamide protects neurons during CNS inflammation by induction of MKP-1 in microglial cells. *Neuron* 2006;49:67–79. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.11.027>.
- [142] de Lago E, Moreno-Martet M, Cabranes A, Ramos JA, Fernández-Ruiz J. Cannabinoids ameliorate disease progression in a model of multiple sclerosis in mice, acting preferentially through CB1 receptor-mediated anti-inflammatory effects. *Neuropharmacology* 2012;62:2299–308. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.01.030>.
- [143] A reversible and selective inhibitor of monoacylglycerol lipase ameliorates multiple sclerosis. - Abstract - Europe PMC n.d. <https://europepmc.org/article/med/25298214> (accessed January 4, 2023).
- [144] Zajicek J, Ball S, Wright D, Vickery J, Nunn A, Miller D, et al. Effect of dronabinol on progression in progressive multiple sclerosis (CUPID): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2013;12:857–65. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70159-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70159-5).
- [145] Price DA, Martinez AA, Seillier A, Koek W, Acosta Y, Fernandez E, et al. WIN55,212-2, a cannabinoid receptor agonist, protects against nigrostriatal cell loss in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2009;29:2177–86. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06764.x>.

- [146] García C, Palomo-Garo C, García-Arencibia M, Ramos J, Pertwee R, Fernández-Ruiz J. Symptom-relieving and neuroprotective effects of the phytocannabinoid Δ^9 -THCV in animal models of Parkinson's disease. *Br J Pharmacol* 2011;163:1495–506. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01278.x>.
- [147] Effects of rimonabant, a selective cannabinoid CB1 receptor antagonist, in a rat model of Parkinson's disease - PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16412990/> (accessed January 4, 2023).
- [148] García-Arencibia M, González S, de Lago E, Ramos JA, Mechoulam R, Fernández-Ruiz J. Evaluation of the neuroprotective effect of cannabinoids in a rat model of Parkinson's disease: importance of antioxidant and cannabinoid receptor-independent properties. *Brain Res* 2007;1134:162–70. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.11.063>.
- [149] Valdeolivas S, Satta V, Pertwee RG, Fernández-Ruiz J, Sagredo O. Sativex-like Combination of Phytocannabinoids is Neuroprotective in Malonate-Lesioned Rats, an Inflammatory Model of Huntington's Disease: Role of CB1 and CB2 Receptors. *ACS Chem Neurosci* 2012;3:400–6. <https://doi.org/10.1021/cn200114w>.
- [150] Sagredo O, González S, Aroyo I, Pazos MR, Benito C, Lastres-Becker I, et al. Cannabinoid CB2 receptor agonists protect the striatum against malonate toxicity: relevance for Huntington's disease. *Glia* 2009;57:1154–67. <https://doi.org/10.1002/glia.20838>.
- [151] Sativex-like Combination of Phytocannabinoids is Neuroprotective in Malonate-Lesioned Rats, an Inflammatory Model of Huntington's Disease: Role of CB1 and CB2 Receptors - PMC n.d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3382456/> (accessed January 4, 2023).

- [152] Laprairie RB, Kelly MEM, Denovan-Wright EM. Cannabinoids increase type 1 cannabinoid receptor expression in a cell culture model of striatal neurons: implications for Huntington's disease. *Neuropharmacology* 2013;72:47–57. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.04.006>.
- [153] Curtis A, Mitchell I, Patel S, Ives N, Rickards H. A pilot study using nabilone for symptomatic treatment in Huntington's disease. *Mov Disord* 2009;24:2254–9. <https://doi.org/10.1002/mds.22809>.
- [154] Ramírez BG, Blázquez C, Gómez del Pulgar T, Guzmán M, de Ceballos ML. Prevention of Alzheimer's disease pathology by cannabinoids: neuroprotection mediated by blockade of microglial activation. *J Neurosci* 2005;25:1904–13. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4540-04.2005>.
- [155] Mazzola C, Micale V, Drago F. Amnesia induced by beta-amyloid fragments is counteracted by cannabinoid CB1 receptor blockade. *Eur J Pharmacol* 2003;477:219–25. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2003.08.026>.
- [156] Aso E, Palomer E, Juvés S, Maldonado R, Muñoz FJ, Ferrer I. CB1 agonist ACEA protects neurons and reduces the cognitive impairment of A β PP/PS1 mice. *J Alzheimers Dis* 2012;30:439–59. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-111862>.
- [157] Manuel I, González de San Román E, Giralt MT, Ferrer I, Rodríguez-Puertas R. Type-1 cannabinoid receptor activity during Alzheimer's disease progression. *J Alzheimers Dis* 2014;42:761–6. <https://doi.org/10.3233/JAD-140492>.
- [158] Ahmed A, van der Marck MA, van den Elsen G, Olde Rikkert M. Cannabinoids in late-onset Alzheimer's disease. *Clin Pharmacol Ther* 2015;97:597–606. <https://doi.org/10.1002/cpt.117>.
- [159] Fitzgerald KT, Bronstein AC, Newquist KL. Marijuana poisoning. *Top Companion Anim Med* 2013;28:8–12. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2013.03.004>.
- [160] Bambico FR, Katz N, Debonnel G, Gobbi G. Cannabinoids elicit antidepressant-like behavior and activate serotonergic neurons through the medial prefrontal cortex. *J Neurosci* 2007;27:11700–11. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1636-07.2007>.

- [161] Anxiolytic-like effect of cannabinoids injected into the rat dorsolateral periaqueductal gray - PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17156799/> (accessed January 4, 2023).
- [162] Rubino T, Guidali C, Vigano D, Realini N, Valenti M, Massi P, et al. CB1 receptor stimulation in specific brain areas differently modulate anxiety-related behaviour. *Neuropharmacology* 2008;54:151–60. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2007.06.024>.
- [163] Viveros MP, Marco EM, File SE. Endocannabinoid system and stress and anxiety responses. *Pharmacol Biochem Behav* 2005;81:331–42. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2005.01.029>.
- [164] Moreira FA, Grieb M, Lutz B. Central side-effects of therapies based on CB1 cannabinoid receptor agonists and antagonists: focus on anxiety and depression. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:133–44. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2008.09.003>.
- [165] Marsicano G, Wotjak CT, Azad SC, Bisogno T, Rammes G, Cascio MG, et al. The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature* 2002;418:530–4. <https://doi.org/10.1038/nature00839>.
- [166] Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, Bliddal H, Astrup A. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2007;370:1706–13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61721-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61721-8).
- [167] Murillo-Rodríguez E, Millán-Aldaco D, Di Marzo V, Drucker-Colín R. The anandamide membrane transporter inhibitor, VDM-11, modulates sleep and c-Fos expression in the rat brain. *Neuroscience* 2008;157:1–11. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.08.056>.
- [168] Santucci V, Storme JJ, Soubrié P, Le Fur G. Arousal-enhancing properties of the CB1 cannabinoid receptor antagonist SR 141716A in rats as assessed by electroencephalographic spectral and sleep-waking cycle analysis. *Life Sci* 1996;58:PL103-110. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(95\)02319-4](https://doi.org/10.1016/0024-3205(95)02319-4).

- [169] (PDF) Endocannabinoid Modulation of Cortical Up-States and NREM Sleep n.d.
https://www.researchgate.net/publication/260150660_Endocannabinoid_Modulation_of_Cortical_Up-States_and_NREM_Sleep (accessed January 4, 2023).
- [170] Murillo-Rodriguez E, Blanco-Centurion C, Sanchez C, Piomelli D, Shiromani PJ. Anandamide enhances extracellular levels of adenosine and induces sleep: an in vivo microdialysis study. *Sleep* 2003;26:943–7. <https://doi.org/10.1093/sleep/26.8.943>.
- [171] Pava MJ, Makriyannis A, Lovinger DM. Endocannabinoid Signaling Regulates Sleep Stability. *PLoS One* 2016;11:e0152473. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152473>.
- [172] Gates PJ, Albertella L, Copeland J. The effects of cannabinoid administration on sleep: a systematic review of human studies. *Sleep Med Rev* 2014;18:477–87. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2014.02.005>.
- [173] Legare CA, Raup-Konsavage WM, Vrana KE. Therapeutic Potential of Cannabis, Cannabidiol, and Cannabinoid-Based Pharmaceuticals. *Pharmacology* 2022;107:131–49. <https://doi.org/10.1159/000521683>.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- ✓ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ✓ D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- ✓ D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ✓ De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- ✓ Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

قسم الصيدلي



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

بِقِسْمِ اللَّهِ الْمُظْمِئِ

- أن أراقب الله في مهنتي

- ✓ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- ✓ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية،
- ✓ وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ✓ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ✓ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ✓ لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي

وَاللَّهُ عَلَىٰ هَذَا قَوْلٌ شَهِيدٌ



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 057

سنة : 2023

الجهاز الداخلي القنبي: محفزاته و علاقته ببعض الأمراض أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2023

من طرف

السيد سفيان أبو شكر

لنيل دبلوم

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : الماريجوانا؛ القنب الطبي؛ الجهاز الداخلي للكانابينويدات؛
الأمراض

أعضاء لجنة المناقشة:

رئيس اللجنة

السيد ياسر بوسليمان

أستاذ في علم السموم

مدير الأطروحة

السيد رشيد الجاودي

أستاذ في علم السموم

عضو

السيدة منى الودغيري

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة والبيولوجيا

عضو

السيد طارق عنيز

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة والبيولوجيا الجزيئية

عضو

السيد جواد الحارثي

أستاذ في الكيمياء العلاجية