

Intérêts et enjeux des phyto- et des endo-cannabinoïdes en médecine

N. Donzé¹, M. Augsburger², Institut Central des Hôpitaux¹, Hôpital du Valais, Sion, CURML², Lausanne et Genève

Introduction

L'usage "récréatif" du cannabis est largement répandu de nos jours. D'un autre côté, l'intérêt du cannabis ou des phyto-cannabinoïdes à des fins thérapeutiques reste encore discuté. La découverte à la fin du siècle dernier, dans le système nerveux, des récepteurs aux cannabinoïdes (CB1 et CB2) et de leurs ligands endogènes, a permis de mieux comprendre le rôle et la fonction du système endocannabinoïde dans l'organisme.

Le système endocannabinoïde

L'identification des récepteurs CB1 et CB2 dans le système nerveux humain a eu comme corolaire la mise en évidence de ligands endogènes de ces récepteurs, comme l'anandamide et le 2-arachidonoylglycérol (2-AG), qui ont été appelés endo-cannabinoïdes, bien qu'ils présentent des structures chimiques différentes des phyto-cannabinoïdes. Les fonctions physiologiques du système endocannabinoïde sont nombreuses. Ainsi, il a été mis en évidence une implication de ce système notamment dans le contrôle de la température, la modulation de la douleur, la gestion de l'appétit, la modulation de la nausée, la migration cellulaire, le contrôle de l'inflammation, la régulation du système de la récompense, ou encore la fécondation. Cette diversité en fait une cible pour de nouveaux agents thérapeutiques par exemple pour le traitement de l'obésité, du diabète, de pathologies psychiatriques ou cardiaques, voire même certains cancers.

Le cannabis : une vraie pharmacopée

Plus d'une centaine de substances différentes, telles que des phyto-cannabinoïdes, des terpènes et des composés phénoliques ont été mis en évidence dans le cannabis (*Cannabis sativa L.*) [1]. Certains phyto-cannabinoïdes sont capables de se lier aux récepteurs CB1 et CB2, et vont ainsi être à l'origine de différents effets sur l'organisme. Le Δ^9 -THC (Δ^9 -tétrahydrocannabinol), dont la structure (Figure 1) a été déterminée dans les années 1960, est l'un des premiers cannabinoïdes à avoir été étudié et qui présente des effets psychoactifs [3]. Parmi les autres cannabinoïdes mis en évidence dans la plante, figurent notamment le cannabidiol (CBD), le cannabichromène (CBC), le cannabigérol (CBG), la cannabidivarine (CBDV) et la tétrahydrocannabivarine (TCHV). Les propriétés pharmacologiques de ces substances sont en relation avec l'activité du système endocannabinoïde. Ainsi, les effets supposés du cannabidiol (CBD) sont notamment des effets analgésiques, anti-inflammatoires, anticonvulsifs, antiémétiques, anxiolytiques, et antipsychotiques. En effet, des études ont mis en évidence une inhibition de la production de différentes cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-6, interféron- β entre autres) due au CBD, ainsi qu'une augmentation de la libération de médiateurs vasorelaxants (NO, COX, SOD) au niveau cardiaque. En outre, de nombreuses études suggèrent également un intérêt du CBD pour le traitement de l'épilepsie. A ce jour, un médicament contenant à parts quasiment égales du Δ^9 -THC et du CBD (Sativex[®]) est disponible en Suisse (catégorie A+) sous forme de spray, comme myorelaxant d'action centrale. Le CBD est en cours d'évaluation dans de nombreuses recherches pour démontrer son utilisation clinique.

Métabolisme et pharmacologie du cannabidiol (CBD)

La structure chimique du CBD (Figure 1) a été mise en évidence en 1963 [2]. De nombreuses études réalisées sur des animaux montrent que le CBD est excrété soit intact, soit sous forme de glucuronide. La pharmacocinétique et la demi-vie du CBD dépend de son mode d'administration. La consommation d'une cigarette contenant 19 mg de CBD induit une concentration sanguine de CBD d'environ 110 ng/ml (42 – 191 ng/ml) 3 minutes plus tard. La demi-vie d'élimination sanguine moyenne se situe à 31 ± 4 heures. L'injection de 20 mg de CBD conduit à un pic plasmatique après 3 minutes qui s'élève à 686 ng/ml (35 – 962 ng/ml) avec une concentration de 48 ng/ml (37 – 61 ng/ml) après 1 heure. Dans ce cas la demi-vie moyenne d'élimination sanguine se situe autour de 24 ± 6 heures. Ingerées sous forme orale (40 mg de CBD avec 20 mg de THC dans des cookies), la concentration des deux molécules s'élevait à moins de 5 ng/ml environ 1.5 et 3 h après ingestion. Une étude impliquant l'usage de Sativex[®] (20 mg) en goutte, montre une concentration plasmatique, chez 6 volontaires sains, de 2 ng/ml, 130

minutes après la prise. Des valeurs identiques ont été obtenues pour un mélange THC (20 mg) + CBD (20 mg) en gouttes sublingual ou par aérosol. Appliqué par aérosol, THC (10 mg) + CBD (10 mg) le pic plasmatique s'élève à 9.5 ng/ml 36 minutes après administration et la demi-vie d'élimination sanguine est d'environ 66 minutes.

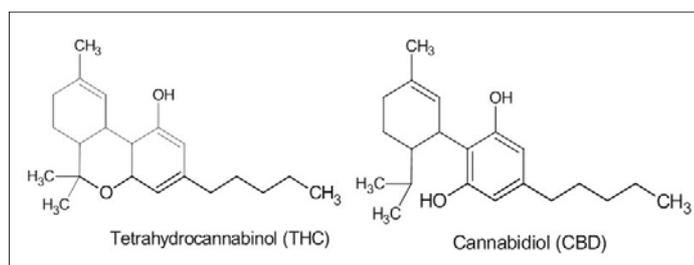


Figure 1: Structure chimique du THC et du CBD

Vu la faible affinité du CBD pour les récepteurs CB1 et CB2, de nombreuses études tentent d'expliquer l'effet du CBD par un mécanisme spécifique. Actuellement, les études effectuées semblent indiquer que le CBD interagit avec les récepteurs CB1 et CB2 à faible dose comme antagoniste, et comme agoniste pour le récepteur vanilloïde de type 1 (TPVR-1), présentant une action identique à la capsaïcine. De plus, le CBD présente également un effet agoniste sur le récepteur de la sérotonine (5-HT1A), expliquant l'effet de régulation des récepteurs morphiniques μ et δ .

CBD et conduite automobile

Il n'existe à ce jour que très peu d'information sur les effets du CBD sur la conduite automobile. Par contre, lorsqu'il est consommé sous forme de cannabis à faible teneur en THC (<1%), ou comme médicament contenant également du THC, il est possible que des effets indésirables, tels que des vertiges et une somnolence puissent survenir, ce qui peut altérer la faculté de jugement et l'exécution de tâches complexes requises pour la conduite automobile. En outre, selon la dose consommée, il n'est pas exclu que le THC se trouve à des concentrations sanguines supérieures à celle de 1,5 $\mu\text{g/L}$ mentionnée dans la législation suisse en la matière.

Cannabis « légal »

Depuis 2011, date de la révision de la Loi fédérale sur les stupéfiants (LFStup), le cannabis est considéré comme stupéfiant si la teneur en THC est supérieure à 1% de poids sec. En conséquence, une plante présentant une teneur de THC <1% et riche en CBD n'est pas considérée comme illégale au sens de la LFStup. Cette situation particulière a vu l'apparition dans le commerce cette année de produits à base de cannabis à faible teneur en THC et riche en CBD, appelé communément cannabis « légal ». Afin de caractériser les effets du produit consommé, il est possible de doser le CBD, le THC et ses métabolites dans le sang, l'urine ou les cheveux du consommateur.

Matériel et tarif

Analyse	Echantillon	Position OFAS	Points
Dosage par GC-MS	Sang (Monovette® Li-Hep LH 4.9 mL, orange)	1684.00	145

Références

- [1] S. Pisanti et al. Cannabidiol : State of the art and new challenge for therapeutic applications. (2017). Pharmacology & Therapeutics, Vol.175 : 133-150
- [2] I. Ujvary et al. Human metabolites of cannabidiol : a review on their formation, biological activity, and relevance in therapy. (2016). Cannabis and Cannabinoid Research, Vol. 1
- [3] N. Donzé et al. Le THCCOOH comme indicateur d'une consommation régulière de cannabis. (2016). Caduceus Express, Vol. 18, n°7.

Personnes de contact

Nicolas Donzé
Dr Marc Augsburger

nicolas.donze@hopitalvs.ch
marc.augsburger@chuv.ch