



Hôpital du Valais
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux
Zentralinstitut der Spitäler



Les cannabinoïdes

La pierre philosophale enfin découverte ?

Nicolas Donzé

*Biologiste FAMH en chimie clinique
Toxicologue forensique SSML*

v6 2019

Petite histoire : Cas I

Jeune homme né en 1993

Intercepté vers 07h00

❑ Résultats des tests préliminaires (tests immunologiques) effectués sur l'urine :

Substance	Résultat	Cut-Off
^Amphétamines	non détecté	1000 µg équivalents amphétamine/L
^Benzodiazépines	non détecté	300 µg équivalents nordiazépam/L
^Cannabis	positif	50 µg équivalents acide Δ9-THC-9-carboxylique/L
^Cocaïne	non détecté	300 µg équivalents benzoylecgonine/L
^Ecstasy	non détecté	500 µg équivalents MDMA/L
^Méthadone	non détecté	300 µg équivalents méthadone/L
^Opiacés	non détecté	300 µg équivalents morphine/L
^Oxycodone	non détecté	100 µg équivalents oxycodone/L
^Paracétamol	non détecté	5000 µg équivalents paracétamol/L
^Tramadol	non détecté	100 ng équivalents tramadol/L
^Zolpidem	non détecté	50 ng équivalents zolpidem/L

^atest n'entrant pas dans le registre des analyses accréditées

II.2. Dépistages, confirmations et dosages

Lors des analyses qualitatives effectuées par GC-MS, les bibliothèques suivantes sont notamment utilisées pour l'identification des composés non-volatils basiques, acides et neutres (médicaments, stupéfiants, pesticides et leurs métabolites): MPW2011 et AAFS2010.

II.2.1. Urine

❑ Résultats des analyses qualitatives (GC-MS)

- ⇒ **Caféine et théobromine** (métabolite de la caféine)
- ⇒ **Nicotine et cotinine** (métabolite de la nicotine)

❑ Résultats des analyses quantitatives

Cannabis (GC-MS)	THC-COOH	> 1'000 µg/L
---------------------	----------	--------------

II.2.2. Sang

❑ Résultats des analyses quantitatives

Cannabis (GC-MS)	THC	18 µg/L (13 - 23 µg/L)
	11-OH-THC	13 µg/L
	THC-COOH	170 µg/L



Cannabis en Valais

Number of DUID cases	2013	2014	2014	2016	2017	2018
	178	277	315	337	367	418
Number of Cannabis cases	80	133	173	177	217	229
Percentage of Cannabis cases	45%	48%	55%	53%	59%	55%



THC concentration above 1.5 ng/ml

µg/L	THC					
	2013	2014	2015	2016	2017	2018
MEAN	10	8.0	9.7	8.4	9.5	9.8
MEDIAN	7.6	5.0	5.5	6.9	7.5	6.0
MINIMUM	1.2	1.0	1.3	1.1	1.0	1.2
MAXIMUM	37	53	75	43	59	196

THC-COOH					
2013	2014	2015	2016	2017	2018
54	53	61	60	71	55
38	43	48	44	54	41
9.0	5.0	4.0	4.0	1.6	5
213	257	551	300	620	340

Petite histoire : Cas II



Hôpital du Valais
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux
Zentralinstitut der Spitäler

Homme de 40 ans amené aux urgences.

Perte de conscience.

Somnolent diaphorétique,
bradycarde (53 b/min),
bradypnée, (8 respiration par minute),
myosis

Glycémie 8.0 mmol/L

Nie la consommation de substances

Peau froide

⇒ Suspicion d'overdose d'opioïde . => Naloxone. (2 fois) => situation s'améliore

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

⇒ Dosage sanguin par LC-MSMS d'un métabolite du cannabis :

THC-COOH = 226 µg/L .



Toxicology Communications

ISSN: (Print) 2473-4306 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/txc20>

Treatment of acute cannabinoid overdose with
naloxone infusion

John R. Richards, Verena Schandera & Joshua W. Elder

To cite this article: John R. Richards, Verena Schandera & Joshua W. Elder (2017) Treatment of acute cannabinoid overdose with naloxone infusion, Toxicology Communications, 1:1, 29-33, DOI: 10.1080/24734306.2017.1392715

To link to this article: <http://dx.doi.org/10.1080/24734306.2017.1392715>



LES CANNABINOIDES



Hôpital du Valais
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux
Zentralinstitut der Spitäler

Ordre

Urticales (6 familles)

Famille

Cannabinacées

Genres

Cannabis L. (chanvre)

Humulus L. (houblon)

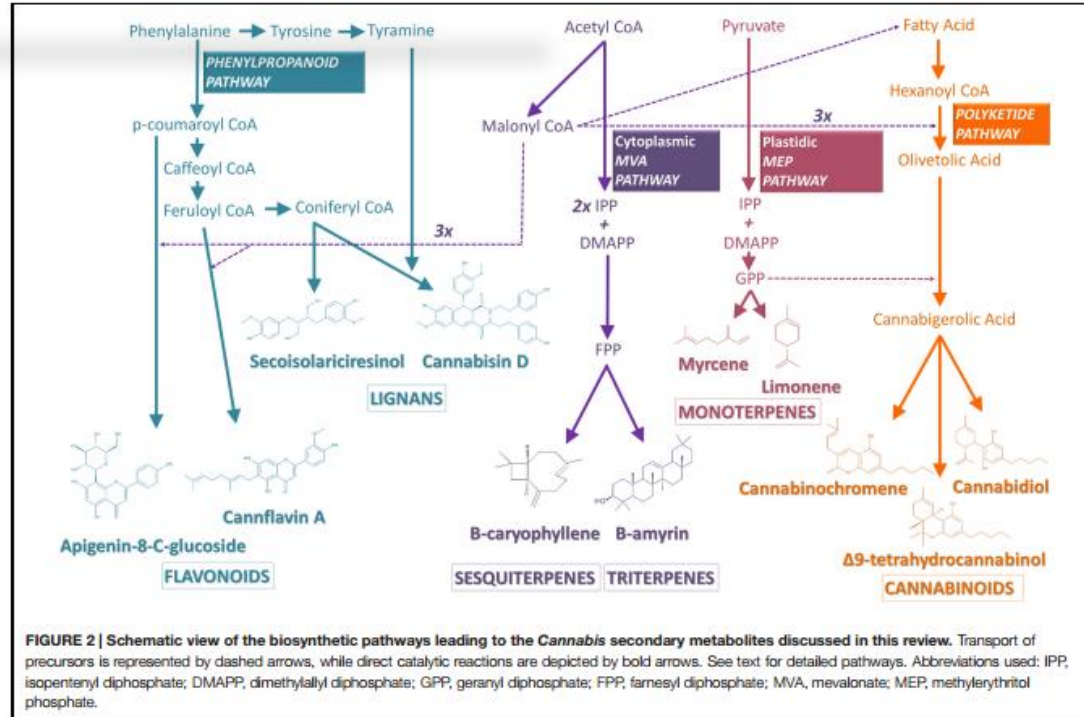
Cannabis sativa sativa
(chanvre textile ou « type fibre »)

Cannabis sativa indica
(chanvre indien ou « type drogue »).



LES CANNABINOÏDES

> 120 phytocannabinoïdes



Les phytocannabinoïdes (pCB) :
Ce ne sont pas des alcaloïdes
Les plus abondants

Δ ⁹ -THC	: Δ ⁹ -TetraHydroCannabinol
Δ ⁸ -THC	: Δ ⁸ -TetraHydroCannabinol
CBN	: cannabinol (métabolite du THC)
CBD	: cannabidiol
CBG	: cannabigérol
CBC	: cannabichromène
Δ ⁹ -THCV	: Δ ⁹ -TetraHydroCannabiVarine
CBV	: cannabivarine
CBDV	: cannabidivarine

Les moins abondants

CBND	: cannabinodiol
CBE	: cannabielsion
CBL	: cannabicyclol
CBT	: cannabitriol

Prog Chem Org Nat Prod. 2017 ; 103: 103–131. doi:10.1007/978-3-319-45541-9_4.

LES CANNABINOÏDES

Cannabinol (THC)

$T_{1/2}$ du THC :

Occasionnels : 20 - 57 h

Réguliers : 3 – 13 jours

Durée des effets : 12-24 hours

Altération des capacités motrices => heures à jours

Type de joint	1.75 % de THC	3.55 % de THC
Concentration sanguine après 1 inhalation	$7.0 \pm 8.1 \mu\text{g/L}$	$18.1 \pm 12 \mu\text{g/L}$
Concentration au pic après 9'	$84 \mu\text{g/L}$ (50 - 129 $\mu\text{g/L}$)	$162 \mu\text{g/L}$ (76 - 267 $\mu\text{g/L}$)
Concentration après 2 h	$< 5 \mu\text{g/L}$	$< 5 \mu\text{g/L}$
fenêtre de détection	3 à 12 h	6 à 27 h

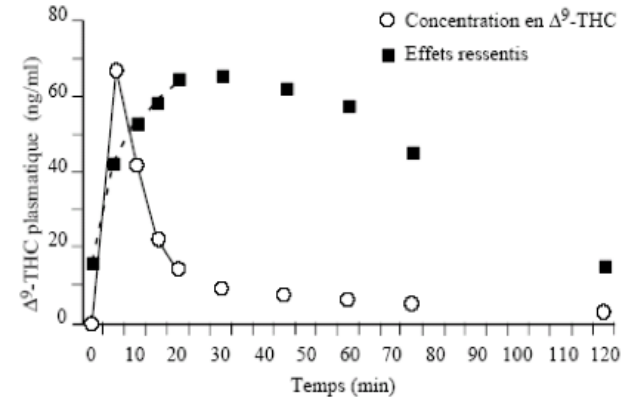
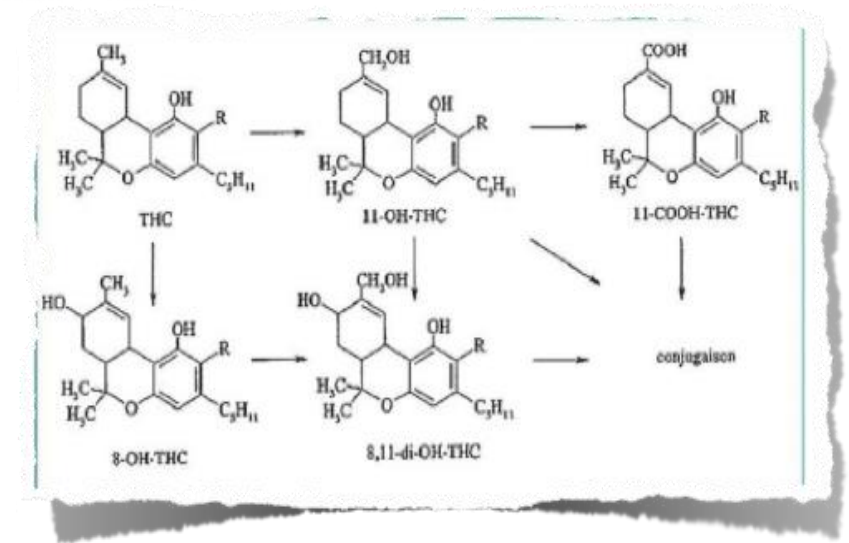
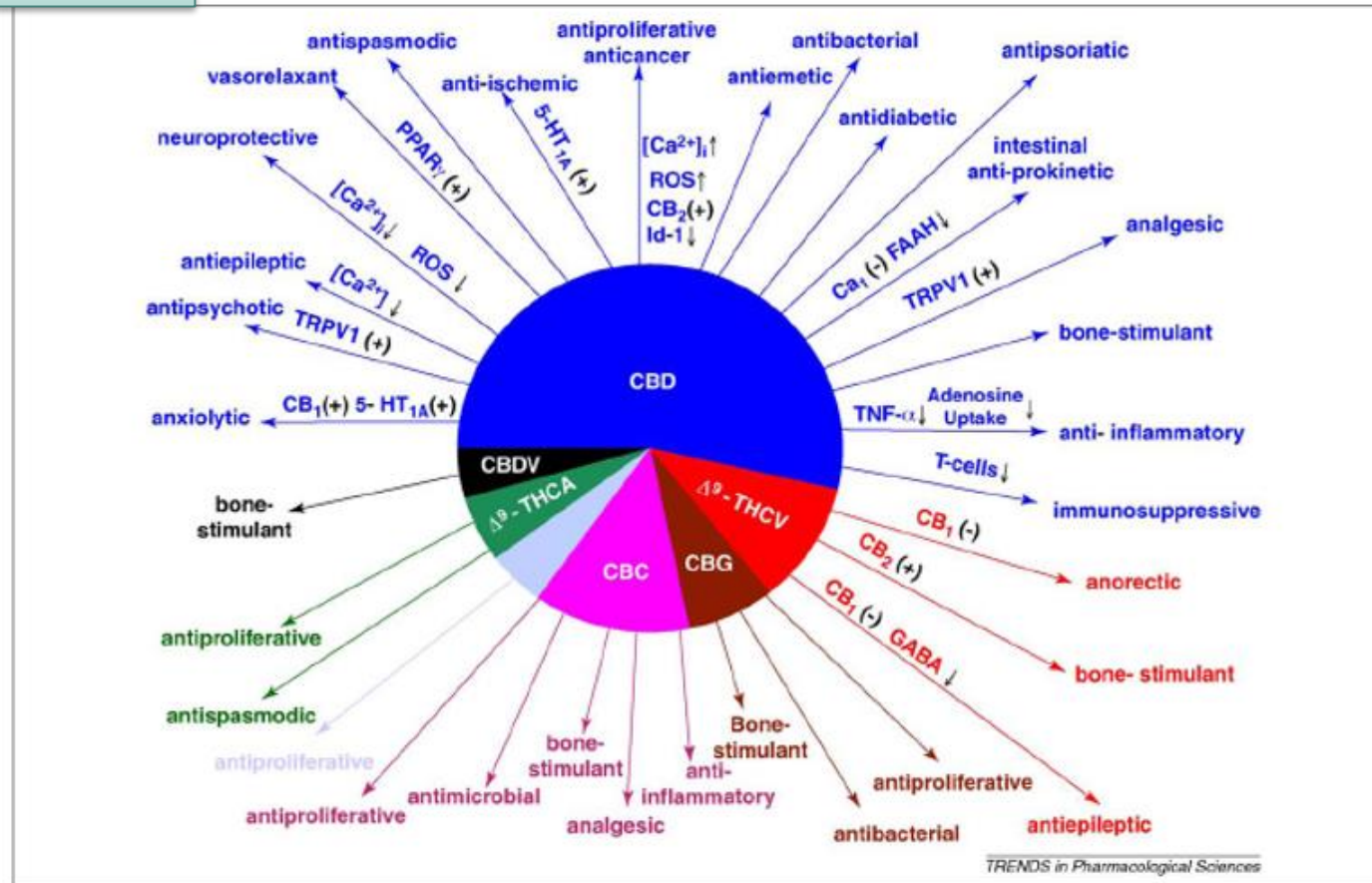


Figure 3 : Concentrations en Δ^9 -THC (cercles ouverts) et effets physiques et psychiques « ressentis » par le sujet (carrés pleins) en fonction du temps, après consommation d'une cigarette contenant 9 mg de Δ^9 -THC (d'après Harder et coll., 1997)



LES CANNABINOÏDES

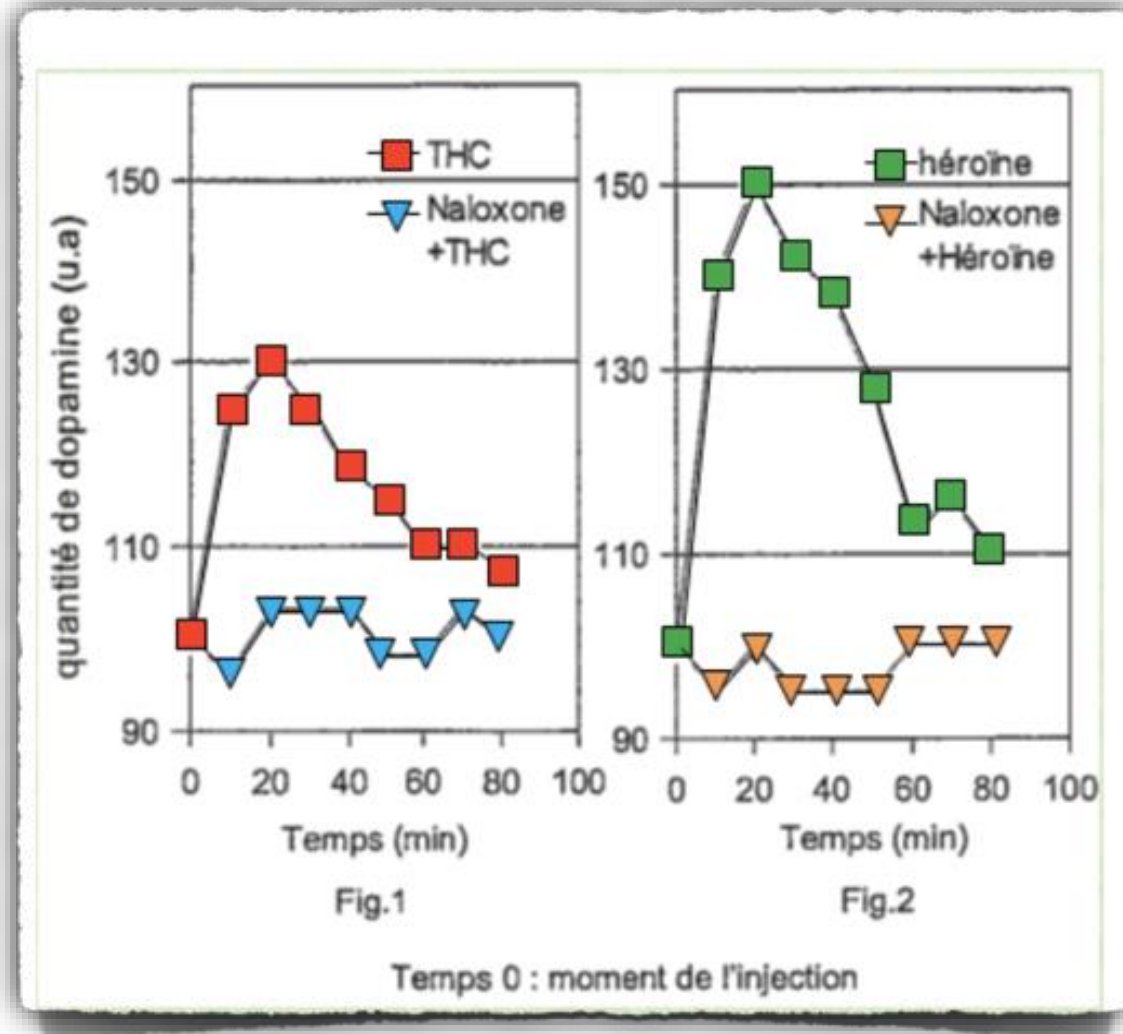
Cannabidiol (CBD)



LES CANNABINOÏDES



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



=> Récepteurs au cannabis (1990)

British Journal of Pharmacology (2007) 152, 1092–1101

Cannabinoid type 1 (CB1) receptors

- ⇒ Très vite présent au moment de l'embryogenèse
 - ⇒ Leur nombre augmente pendant l'adolescence (chez le rat)
 - ⇒ Nb plus important dans la matière blanche pendant l'enfance qu'à l'âge adulte
 - ⇒ Situé sur le pré-synapse
 - ⇒ Hypophyse,
 - ⇒ Cellules immunitaires
 - ⇒ Tissus du système reproducteur
 - ⇒ Tissus du système gastro-intestinale
 - ⇒ Ganglions cervicaux supérieurs,
 - ⇒ Système cardio-vasculaire
 - ⇒ Poumon
 - ⇒ Vessie
 - ⇒ Glandes surrénales
 - ⇒ Foie
 - ⇒ Tissus adipeux.
- ⇒ CB1 récepteurs présents sur nerfs centraux et périphériques

Cannabinoid type 2 (CB2) receptors

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

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

Récepteurs à cannabis non-CB

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

5 classes de cannabinoïdes

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

Agonistes => faible sélectivité entre les récepteurs CB1 and CB2

Antagonistes => haute sélectivité

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

Endocannabis

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

Anandamide

=> agoniste partiel pour CB1 et agoniste faible pour CB2

2-AG

=> agoniste total pour CB1 et CB2

N-acylethanolamines (NAEs)

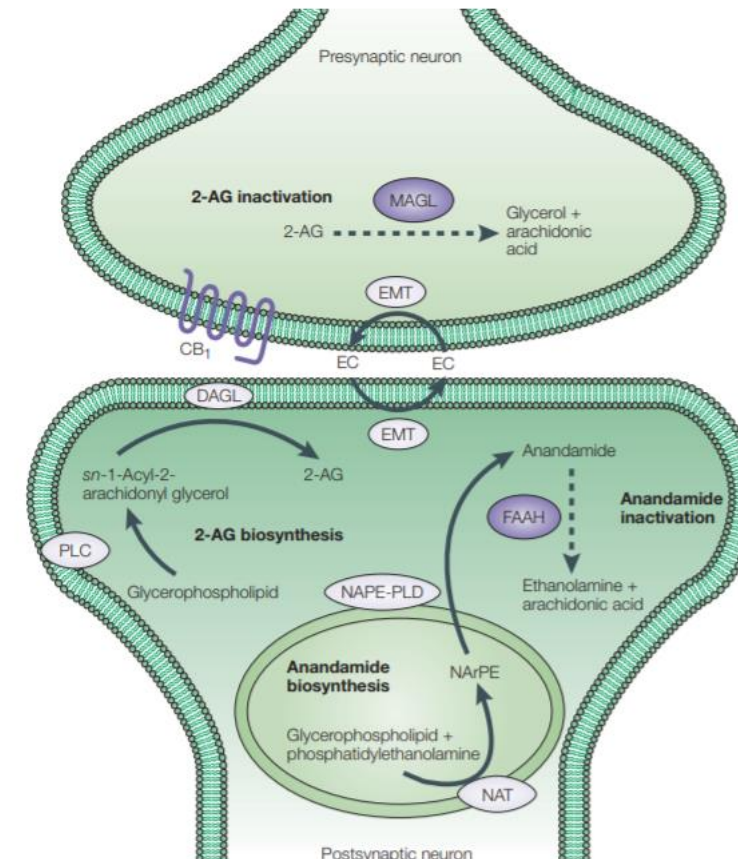
=> pas d'action sur les CB.

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

=> action sur PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor (**PPAR- α**))

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

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

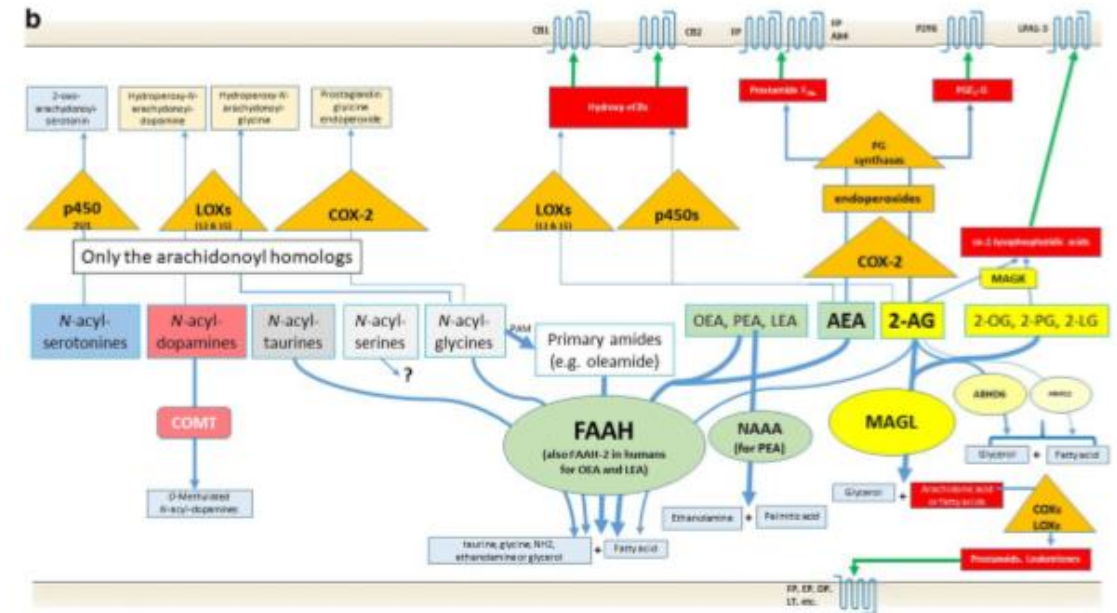
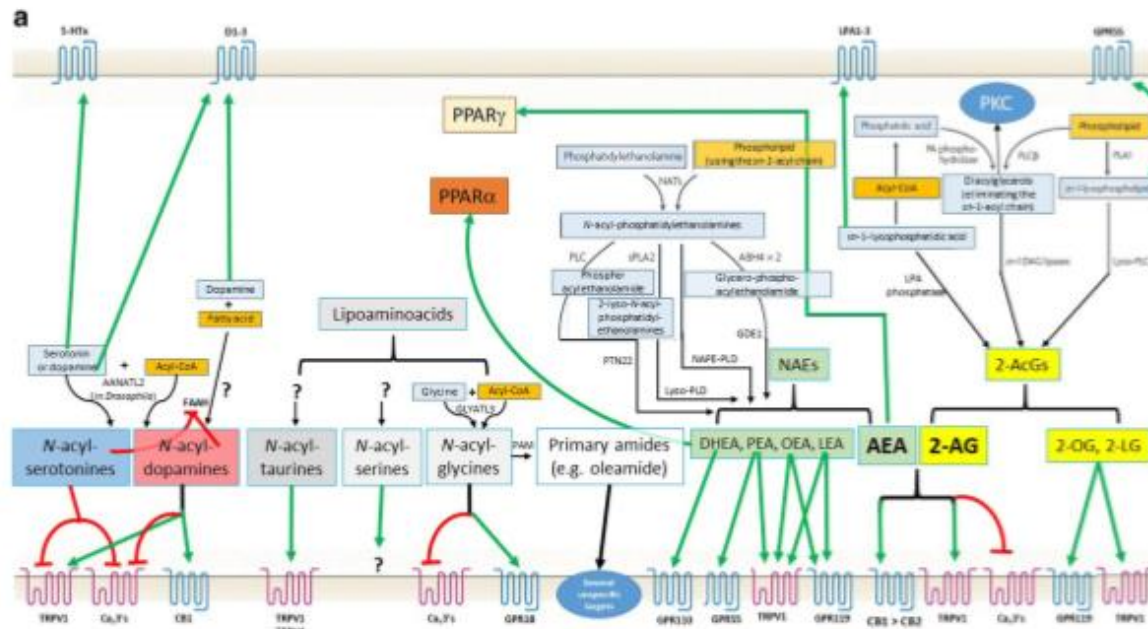


The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation.
Vincenzo di Marzo and al. *Nature Reviews*, VOL 3, septembre 2004.

LES CANNABINOÏDES

117 Page 2 of 12

Curr Diab Rep (2019) 19:117



LES CANNABINOÏDES



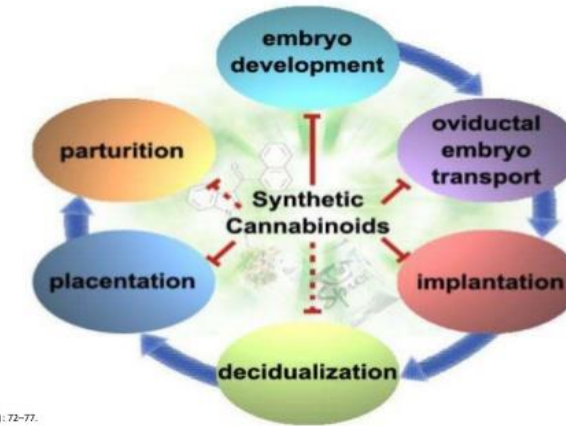
Hôpital du Valais
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux
Zentralinstitut der Spitäler

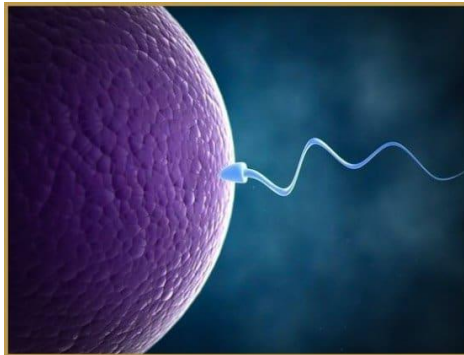
- ✓ Régulation de la neurogenèse
- ✓ Régulation de la neurotransmission synaptique
- ✓ Régulation de l'activité de la dopamine
- ✓ Régulation de la plasticité neuronale pendant la période fœtale, post natale et durant l'adolescence
- ✓ Gestion de l'oubli et filtrage de l'information
- ✓ Gestion de l'anxiété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

Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry . 2012 July 2; 38(1): 4–15
Cannabinoid signaling impacts various pregnancy events.



LifeSci. 2014 Feb 27; 97(1): 72–77.

FertiProt
Fertility with Proteins



v6 2019

LES CANNABINOÏDES



Prog Chem Org Nat Prod. Author manuscript; available in PMC 2017 March 10.

pCBs	CB activity			Non-CB ₁ /Non-CB ₂ activity			
	Target	Functionality	References	Target	Functionality	References	
Δ^9 -THC	CB ₁	Partial Agonist	[2–4]	GPR55	Agonist	[8]	
					NR	[11]	
					LPI inhibitor	[12]	
				GPR18	Agonist	[13, 14]	
				5HT _{3A}	Antagonist	[15, 16]	
	CB ₂	Partial Agonist	[3, 4, 78]	μ - and δ -OPR		Allosteric Modulator	[17]
				PPAR γ		Agonist	[18]
				GlyR	α_1	Positive Allosteric Modulator	[21]
					α_2	NR	[20]
					α_3	Positive Allosteric Modulator	[20]
				TRP channels	TRPV1 NR		[22]
					TRPV2, 3, 4 Agonist		[22–24]
					TRPM8 Antagonist		[25]
					TRPA1 Agonist		[22, 25]
Δ^8 -THC	CB ₁	Partial Agonist	[28, 29]	-	-	-	
	CB ₂	Partial Agonist	[28, 29]				
CBN	CB ₁	Agonist	[4]	TRP channels	TRPA1 Agonist	[23]	
	CB ₂	Agonist	[33]		TRPM8 Antagonist	[23]	
		Inverse agonist	[34]				
CBD	CB ₁	Antagonist [*]	[37, 38]	GPR55	Antagonist	[8, 42]	
		Negative Allosteric Modulator	[39]	GPR18	Antagonist	[13, 14]	
				5-HT _{1A}	Agonist	[43, 44]	
				5-HT _{2A}	Partial agonist [*]	[43]	
				5-HT _{3A}	Antagonist	[45]	

Système endocannabinoïdes (SE) et pathologie

□ Augmentation dans des pathologie neurologiques

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

Système endocannabinoïdes (SE) et pathologie

❑ Augmentation dans des pathologies cardiovasculaires et gastrointestinales

- ✓ Après infarctus
- ✓ Après cirrhose hépatique
- ✓ Dans des modèles animaux : inflammation de l'intestin, choléra, diarrhée

❑ Augmentation dans les cancers

- ✓ Activation des récepteurs CB_{R1} et CB_{R2}
 - ✓ Bloque la croissance des cellules tumorales
 - ✓ Induit une apoptose
 - ✓ Leucémie myéloïde aigue => surrexpression des CB_R

Endocannabis => protection des systèmes ?

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

Système endocannabinoïdes (SE) et Diabète

❑ Activité du eCB sur CB1

- ⇒ augmentation de la consommation de nourriture
- ⇒ Stockage nourriture
- ⇒ Accumulation de graisses dans le corps
- ⇒ Obésité
- ⇒ Action du 2-AG
 - ⇒ Adiposité viscérale
 - ⇒ Résistance à l'insuline
 - ⇒ Dyslipidémie

Augmentation de l'activité des CB1

- ⇒ Diminution de l'activité des mitochondries dans les adipocytes
- ⇒ Perturbation de la production d'adipokine
- ⇒ Augmentation de la prise du glucose
- ⇒ Augmentation du stockage des lipides

Augmentation des médiateurs du eCBome

- ⇒ inhibition vidange gastrique et motilité intestinale
- ⇒ Régulation de la satiété

Usage des cannabinoïdes comme TTT ?

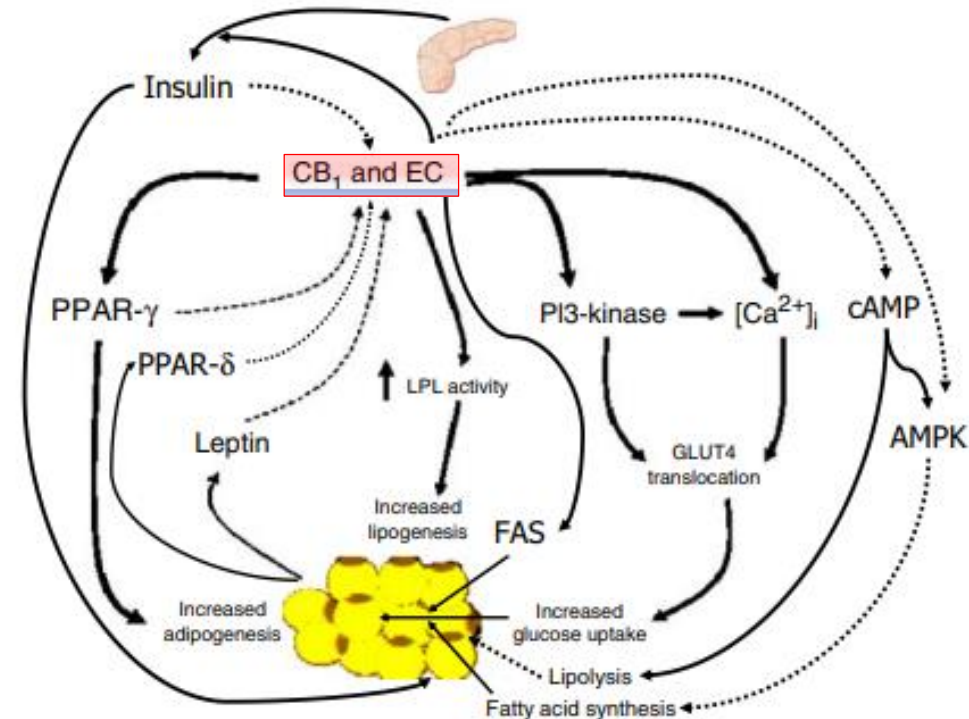


Fig. 2 Role of the endocannabinoid system in adipogenesis and lipogenesis, and its regulation. Solid lines denote activation, broken lines denote inhibition. Note the several ways through which CB₁ stimulation can increase the storing capacity of adipose tissue by stimulating preadipocyte differentiation (via upregulation of adipocyte PPAR- γ levels and, possibly, by stimulating insulin release from beta cells), and enhancing de novo fatty acid synthesis (via stimulation of

LPL and upregulation of FAS levels and glucose uptake), reducing fatty acid oxidation (via inhibition of AMPK), and enhancing triacylglycerol accumulation (via inhibition of lipolysis). Also note how the system is negatively regulated by PPARs, leptin [23, 26] and insulin [48]. LPL, lipoprotein lipase; PI3-kinase, phosphatidylinositol 3-kinase. Based on data from [23, 26, 48]

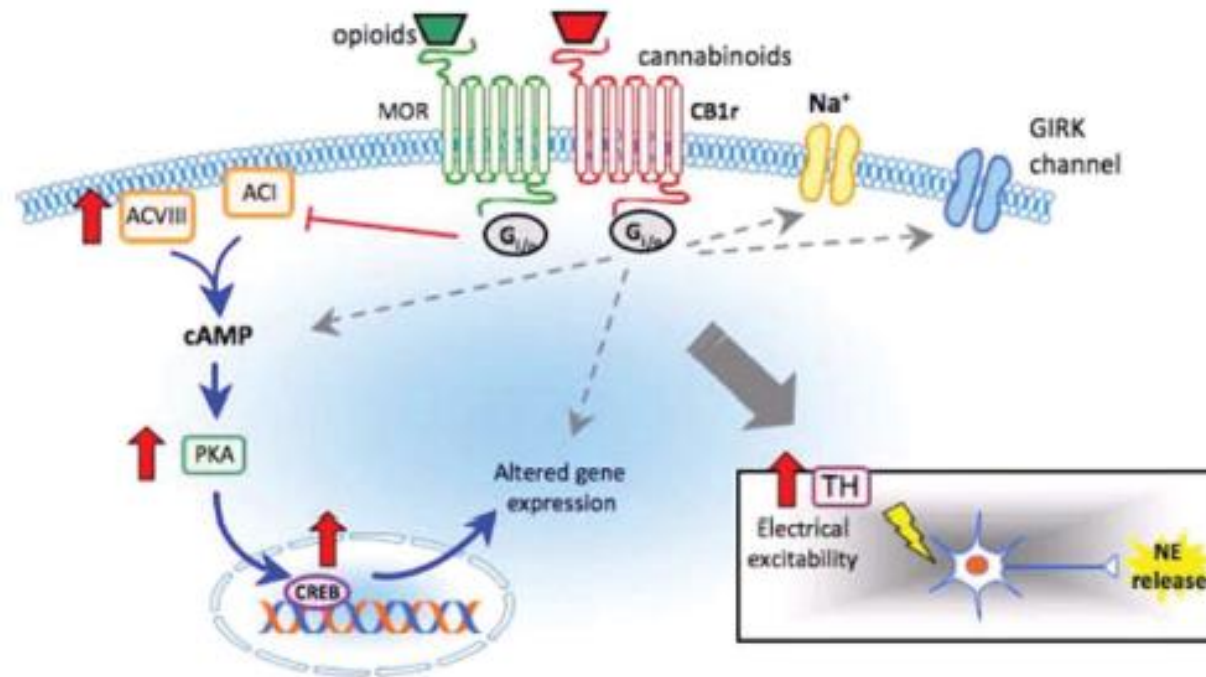


Figure 1. Synergistic interactions between the endocannabinoid and endogenous opioid systems in the central nervous system. Cannabinoid and opioid administration has been shown to activate inhibitory Gi proteins, which block adenylyl cyclase activity thus reducing cAMP. Additional effects include alteration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

LES CANNABINOÏDES



Hôpital du Valais
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux
Zentralinstitut der Spitäler

Adolescence=>

période critique de la construction du cerveau
période de consommation de cannabis.

Etude =>

Rats exposés pendant adolescence à Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC)

S'autoadministre plus d'héroïne et présente des perturbations de la sécrétion d'énképhaline qui joue un rôle important dans le système de la récompense. .

Pour comprendre ce phénomène

exposition de rats à 1.5 mg/kg chaque trois jours de la naissance à l'adolescence

Observation du cerveau des rats pour les endocannabinoïdes, la Met-énképhaline, le CB1r, μ opioïde récepteurs (μ OR) dans le Nac, caudate-putamen et cortex préfrontal.

Conséquence

Sécrétion des endocannabinoïdes altéré pendant l'adolescence dans Noyau accumbens et le Cortex préfrontal.

Dans le NAc => THC : augmentation anandamide , diminution Met-enkephaline et μ ORs.

=> Grosse perturbation des fonctions cérébrales pendant l'adolescence dans le système de la récompense.

Published in final edited form as:
Eur Neuropsychopharmacol. 2008 November ; 18(11): 826–834. doi:10.1016/j.euroneuro.2008.06.009.

Dynamic changes of the endogenous cannabinoid and opioid mesocorticolimbic systems during adolescence: THC effects

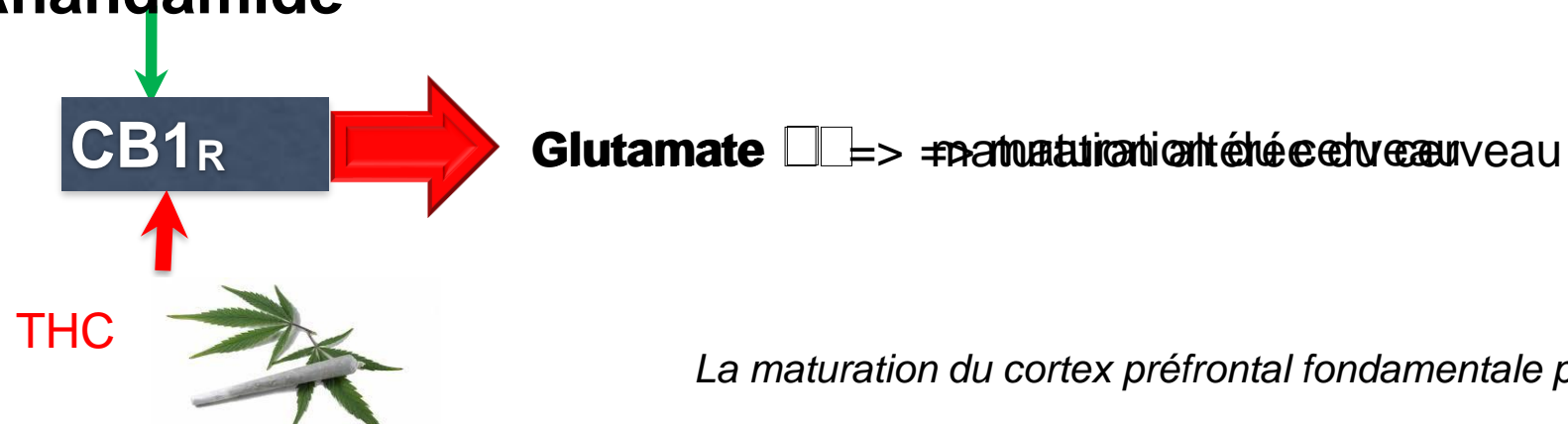
M. Ellgren¹, A. Artmann², O. Tkalych⁴, A. Gupta⁴, H.S. Hansen², S.H. Hansen³, L.A. David^{4,5} and V.I. Hurd^{1,4,5}



La littérature dit :

THC affecte la maturation physiologique du cerveau pendant l'adolescence.

Anandamide



La maturation du cortex préfrontal fondamentale pendant l'adolescence

=> THC affecte la maturation du cortex préfrontal pendant l'adolescence.

le dysfonctionnement du cortex préfrontal est un point important de la schizophrénie.

*le THC interfère avec la maturation normal du cortex préfrontal chez l'adolescent
=> syndrome psychotique ou schizophrénie.*

LES CANNABINOÏDES



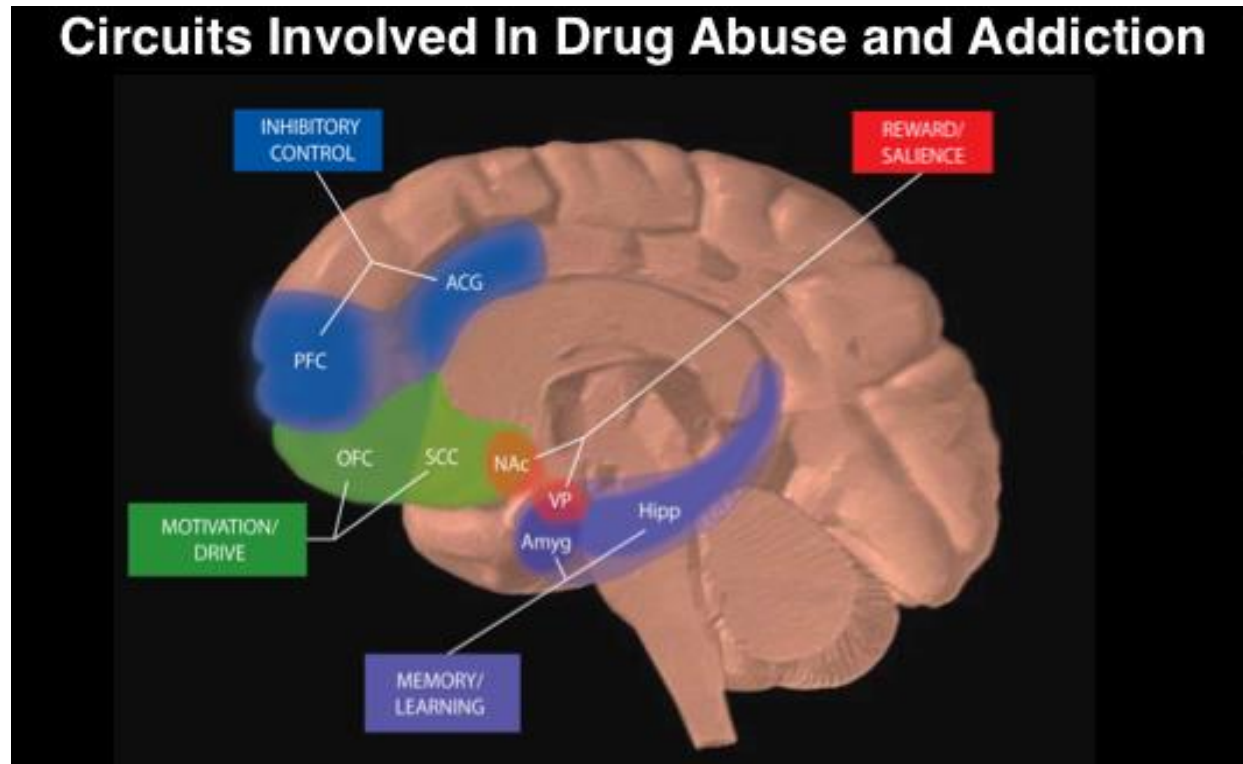
Hôpital du Valais
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux
Zentralinstitut der Spitäler

Biol Psychiatry 2006 ; 60 : 141-151.
Am J Hum Genet 2003 ; 73 : 34-48.
Biol Psychiatry 2005 ; 57 : 1117-1127.

Les récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CBR1) et la schizophrénie



CBR₁ = nombreux dans régions cérébrales

Zones impliquées dans la pathogénie de la schizophrénie

Une altération du gène du CBR1 => un risque □ de schizophrénie

Etudes post-mortem => densité des CBR1 □ chez des schizophrènes, (*indépendamment d'une consommation du cannabis*)

Endocannabinoids - at the crossroads between the gut microbiota and host metabolism
Article in *Nature Reviews Endocrinology* · December 2015

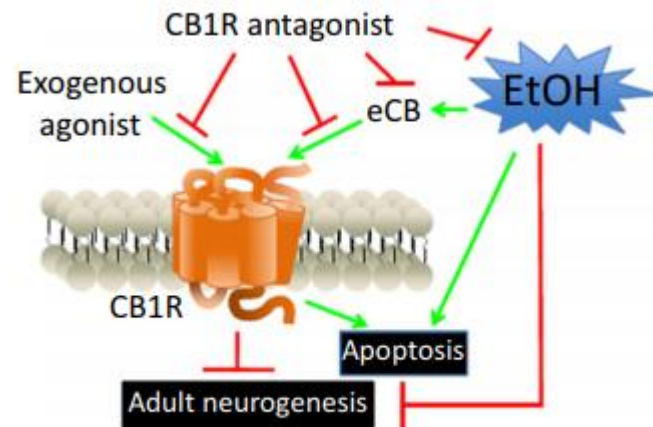
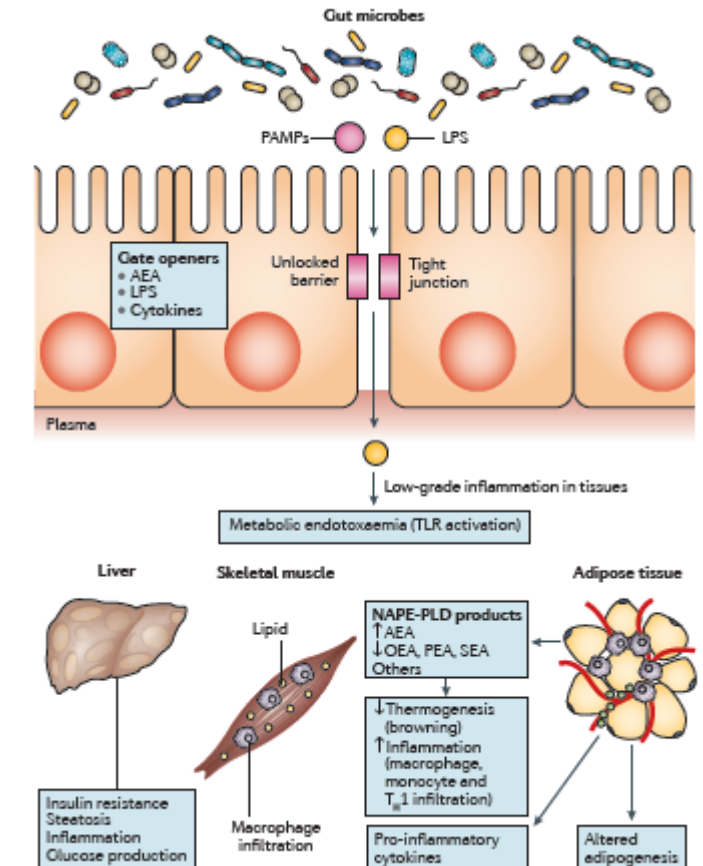
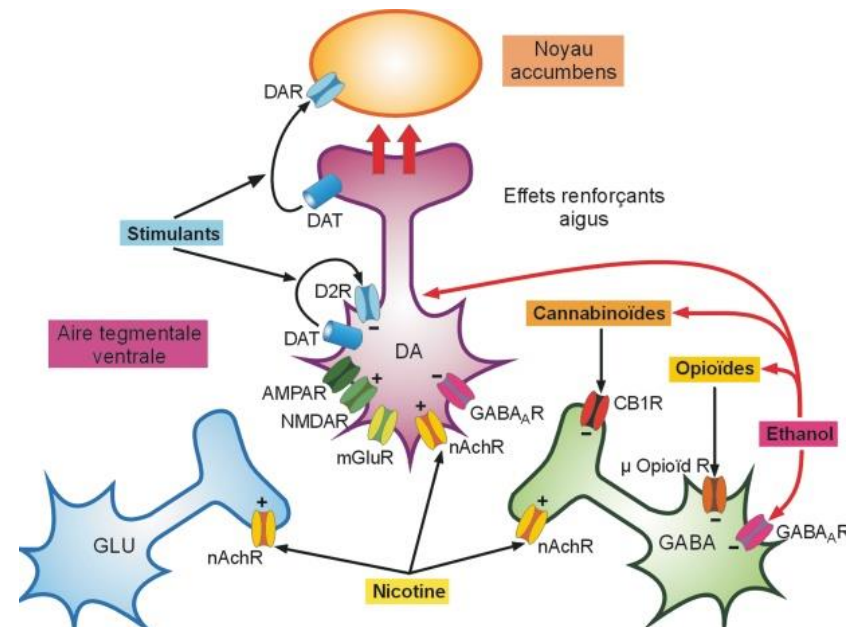


Fig. 7. Schematic of the proposed model of cannabinoid 1 receptor (CB1R)-mediated regulation ethanol-mediated inhibition of neurogenesis.



M E R C I



Hôpital du Valais
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux
Zentralinstitut der Spitäler



INSTITUT CENTRAL DES HÔPITAUX (ICH)

Présentation de l'Institut Central des hôpitaux

Laboratoires

Contact clientèle

Domaines d'activités

Préstations

Qualité

Nouvelles Laboratoires

Histopathologie

Maladies Infectieuses

Consultations médicales

Expertises médicales

Pharmacie

Service biomédical et achats

Stérilisation centrale

Caducéus Express

Publications, présentations à des congrès

Glossaire

DGWeb

Vous souhaitez

Travailler à l'hôpital du Valais

Candidature spontanée

Offres d'emploi

Trouver un docteur, une unité, un département

Annuaire | Disciplines médicales

Obtenir un accès

Demande d'accès

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

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

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

Sites

Le réseau de laboratoires ICH s'étend du Valais jusqu'à la région de la Vallée. Il est organisé en 5 laboratoires régionaux répartis sur 10 sites.



Contact

Réception

027 603 47 00

Transport des échantillons

084 860 36 03

Caducéus Express

Liste par site

Documents

Brochure de l'Institut Central des Hôpitaux (ICH)

Dispositif - Un centre de compétences proche des patients (ICH)

Institut Central des Hôpitaux (ICH) - Répertoire des contacts

Brochure de l'Institut Central des Hôpitaux (ICH) - Hôpital Riviera Chablais

Dispositif - Un centre de compétences proche des patients (ICH - VRC)

Hôpital Riviera Chablais - Répertoire des contacts

Raccourcis

Nouvelles Laboratoires

Accès au DGWeb

Demande d'accès DGWeb

Liste des analyses

Préanalytique

ISO 15189

ISO 15189

ISO 15189

ISO 15189

ISO 15189

ISO 15189

ISO 15189

ISO 15189

ISO 15189

ISO 15189

ISO 15189

ISO 15189

ISO 15189

ISO 15189

ISO 15189

ISO 15189

ISO 15189

ISO 15189

ISO 15189

ISO 15189

ISO 15189

ISO 15189

ISO 15189

ISO 15189

ISO 15189

ISO 15189

ISO 15189

ISO 15189

ISO 15189

ISO 15189

ISO 15189

ISO 15189

ISO 15189

ISO 15189

ISO 15189

ISO 15189



nicolas.donze@hopitalvs.ch

v6 2019