



HAL
open science

Intérêts pharmacologiques et thérapeutiques des cannabinoïdes chez les carnivores domestiques : étude bibliographique

Vincent Espino-Bonadio

► **To cite this version:**

Vincent Espino-Bonadio. Intérêts pharmacologiques et thérapeutiques des cannabinoïdes chez les carnivores domestiques : étude bibliographique. Médecine vétérinaire et santé animale. 2021. dumas-03777733

HAL Id: dumas-03777733

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03777733v1>

Submitted on 15 Sep 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

INTERETS PHARMACOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUES DES CANNABINOÏDES CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

**ESPINO-BONADIO
Vincent**

Directrice de thèse : Mme Lydie BRET

JURY

PRESIDENT :
M. Christian VIRENQUE

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :
Mme Lydie BRET
Mme Géraldine JOURDAN

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

Directeur: Professeur Pierre SANS

**PROFESSEURS CLASSE
EXCEPTIONNELLE**

- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Pharmacologie - Thérapeutique*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
- Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- M. **PETIT Claude**, (Emérite) - *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **SHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

**PROFESSEURS 1°
CLASSE**

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des aliments*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie Vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootéchnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- Mme **HAGEN-PICARD, Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

**PROFESSEURS 2°
CLASSE**

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*
- Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
- Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
- M. **RABOISSON Didier**, *Médecine de population et Économie de la santé animale*

**PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT
AGRICOLE**

Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
M **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

**MAITRES DE CONFERENCES HORS
CLASSE**

M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*
Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **PRIYEMKO Nathalie**, *Alimentation*
M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie*

**MAITRES DE CONFERENCES (classe
normale)**

M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
Mme **DANIELS Hélène**, *Immunologie- Bactériologie-Pathologie infectieuse*
Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et Industrie des aliments*
Mme **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*
M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et Industrie des aliments*
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophtalmologie vétérinaire et comparée*
Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*
Mme **GRANAT Fanny**, *Biologie médicale animale*
Mme **JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie - Analgésie*
Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des Equidés*
Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
M. **LHERMIE Guillaume**, *Economie de la santé animale*
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire – Maladies animales règlementées*
Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

CHARGES D'ENSEIGNEMENT CONTRACTUELS

M. **BOLON Pierrick**, *Production et pathologie aviaire*
M. **LEYNAUD Vincent**, *Médecine interne*
Mme **ROBIN Marie-Claire**, *Ophtalmologie*
Mme **TOUSSAIN Marion**, *Pathologie des équidés*

**ENSEIGNANT DE PREMIERE ANNEE COMMUNE AUX ETUDES
VETERINAIRES**

Mme **GAUCHARD Cécile**, *Biologie-écologie-santé*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- Mme **BLONDEL Margaux**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
- M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie-Imagerie médicale*
- M. **COMBARROS-GARCIA Daniel**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **GAIDE Nicolas**, *Histologie, Anatomie Pathologique*
- M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
- M. **LESUEUR Jérémy**, *Gestion de la santé des ruminants – Médecine collective de précision*
- M. **TOUITOU Florian**, *Alimentation animale*

Remerciements

Au Professeur Christian Virenque

Pour nous avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse.

Hommage respectueux

Au Docteur Lydie Bret

Pour son aide et son amitié précieuses tout au long de l'élaboration de ce travail et des années qui l'ont précédé, et pour avoir accepté sans la moindre hésitation de me suivre et de m'encadrer sur ce projet.

Sincères remerciements

Au Docteur Géraldine Jourdan

Pour sa gentillesse et sa bonne humeur au quotidien, et pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

Remerciements chaleureux

Table des matières

TABLE DES MATIERES.....	9
TABLE DES ABREVIATIONS.....	13
INTRODUCTION	15
PARTIE 1 : RAPPELS DE NEUROPHYSIOLOGIE.....	17
1. L'excitabilité cellulaire	17
a) Le potentiel de repos	17
b) La genèse et la conduction du potentiel d'action	18
2. La synapse.....	20
3. Les récepteurs ionotropes et métabotropes	21
4. Les récepteurs cannabinoïdes et les endocannabinoïdes	21
PARTIE 2 : LE SYSTEME ENDOCANNABINOÏDE ET LES CANNABINOÏDES	24
1. Les ligands des récepteurs cannabinoïdes.....	24
a) Les agonistes	24
i. Les cannabinoïdes dits « classiques »	24
ii. Les cannabinoïdes atypiques	25
iii. Les aminoalkylindoles	26
iv. Les endocannabinoïdes	27
b) Les antagonistes et agonistes inverses	29
i. Les diarylpyrazoles (Fig 13).....	29
ii. Autres antagonistes des récepteurs cannabinoïdes.....	30
c) Le cas particulier du CBD.....	32
d) D'autres molécules ont une action indirecte sur les récepteurs CB1/CB2.....	32

2. Les voies de transduction activées par les récepteurs cannabinoïdes.....	35
a) La modulation de l'activité de l'adénylyl cyclase.....	35
b) Régulation de l'ouverture des canaux ioniques.....	35
i. Les canaux calciques voltage-dépendants	35
ii. Les canaux potassiques.....	36
c) Contrôle de la survie cellulaire.....	37
i. Modulation des FAK et MAPK.....	37
ii. Voies de transduction impliquant le céramide.....	38
3. La neurolocalisation des récepteurs cannabinoïdes.....	44
a) Les récepteurs CB1	44
i. Le cortex cérébral	44
ii. Le système limbique.....	45
iii. Les ganglions de la base et la substantia nigra	49
iv. La Substance Grise Périaqueducule et les circuits de la douleur	51
v. La moëlle allongée.....	52
vi. Dans le cervelet	52
vii. Dans la moelle spinale	53
viii. Dans le système nerveux périphérique	53
ix. Dans le système nerveux entérique.....	54
b) Les récepteurs CB2	55
i. La répartition des récepteurs CB2 dans l'encéphale et les organes lymphoïdes.....	55
ii. Dans la moëlle spinale	55

PARTIE 3 : PHARMACOLOGIE DES CANNABINOÏDES ET APPLICATIONS CLINIQUES POTENTIELLES..... 58

1. La pharmacologie des cannabinoïdes.....	58
a) L'absorption des cannabinoïdes	58
i. Le cannabis inhalé	58
ii. La voie orale	61
iii. La voie buccale transmuqueuse et sublinguale.....	63
iv. La voie intranasale.....	64
v. La voie transcutanée	64
vi. La voie rectale	66
vii. La voie intraveineuse.....	67
viii. L'absorption du cannabidiol.....	67
b) La distribution	68

c) La métabolisation	69
i. Le métabolisme hépatique	69
ii. Le métabolisme extra-hépatique.....	71
iii. Le métabolisme du cannabidiol.....	71
d) L'élimination.....	72
2. Applications cliniques et problématiques en médecine vétérinaire.....	75
a) Applications cliniques des cannabinoïdes.....	75
i. Effets analgésiques	75
ii. Effet antiémétique.....	77
iii. Potentiel antiinflammatoire et action sur les maladies neurodégénératives.....	79
iv. Diminution de la spasticité	80
v. Focus sur le patient cancéreux	81
vi. Autres intérêts suspectés des cannabinoïdes.....	81
b) La problématique de la voie d'administration.....	82
CONCLUSION.....	85
TABLE DES ILLUSTRATIONS	88
BIBLIOGRAPHIE	91

Table des abréviations

11-OH-THC : 11-hydroxy-tétrahydrocannabinol
2-AG : 2-arachidonoylglycérol
2-AGE : 2-arachidonyl-glycéryl-éther
 Δ^8 -THC : Δ^8 -tétrahydrocannabinol
 Δ^9 -THC = THC : Δ^9 -tétrahydrocannabinol
aCBD : abnormal cannabidiol
AEA : arachidonoyléthanolamine = anandamide
AMPC : Adenosine Monophosphate Cyclique
CBD : cannabidiol
CBDV : cannabidivarine
CBN : cannabinoïde
CCK : cholécystokinine
CINV : Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting
CPT : Carnitine-Palmitoyl Transférase
ERK : Extracellular signal-Regulated Kinases
FAAH : Fatty Acid Amide Hydrolase
FAK : Focal Adhesion Kinase
FAN : Factor Associated with Neutral sphingomyelinase activation
GABA : Acide Gamma Amino Butyrique
GC-C6 : lignée cellulaire *glioma cell C6*
GIRK : G protein-activated Inward Rectifying K⁺ current
JNK : c-jun N-terminal kinase
MAGL : monoacylglycerol lipase
MAPK : Mitogen-Associated Protein Kinase
MEK : MAPK/ERK kinase = Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase (MAPKK)
PI₃K : Phosphatidyl-inositol 3 Kinase
PKA : Protéine Kinase AMPc-dépendante
PPS : Potentiel Post-Synaptique
SARK : Stress-Activated Protein Kinase
SGP : Substance Grise Périaqueducule
SNC : Système Nerveux Central
SNP : Système Nerveux Périphérique
THC-COOH : 11-nor-9carboxy-tétrahydrocannabinol
THCV : tétrahydrocannabivarine
TNF- α : Tumor Necrosis Factor α
TRPV1 : Transient Receptor Potential Vanilloïde 1

Introduction

On trouve des traces de l'utilisation du cannabis *Cannabis sativa* dans de nombreuses pharmacopées depuis l'Antiquité : les preuves les plus anciennes de l'utilisation du cannabis à but médical proviennent de textes chinois traitant de la légende de l'empereur Shen Nong, près de 3000 ans avant Jésus Christ ^{Aldrich & Mathre 1997}. On peut aussi retrouver des traces d'utilisation dans des textes sumériens et akkadiens ^{Russo 2007}, puis égyptiens et arabes pour de nombreux troubles comme l'épilepsie, les douleurs chroniques, comme sédatif anxiolytique et myorelaxant, contre les douleurs menstruelles et les troubles psychiatriques. ^{Lozano 2001, Russo 2014} Par la suite, ces traitements ont été rapportés des colonies en Europe ainsi qu'aux Etats-Unis, et les « extraits de chanvre » ont été utilisés jusqu'au XX^e siècle. Des politiques de prohibition pour lutter contre les dérives d'utilisation récréative du cannabis ont ensuite été justifiées par la grande variabilité de la composition des extraits de chanvre, rendant leur utilisation assez incertaine. ^{Kalant 2001}

Le cannabis contient plusieurs dizaines, voire plusieurs centaines selon les sources, de phytocannabinoïdes dont beaucoup sont inactifs. Les plus étudiés et majoritaires dans la plante sont le Δ^9 -tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), cannabinoïde actif et psychoactif et le cannabidiol (CBD), actif mais dépourvu d'activité psychoactive. Parmi les phytocannabinoïdes notables, bien que moins étudiés et présents en moindres quantités dans le cannabis, on trouve le Δ^8 -THC, le cannabinoïde (CBN), la tétrahydrocannabivarine (THCV) et la cannabidivarine (CBDV).

Ces cannabinoïdes sont présents sous formes d'acides inactifs dans la plante, qui vont se décarboxyler en formes neutres actives sous l'effet de la chaleur par exemple. Le THC peut ensuite être oxydé en CBN.

Suite à l'isolement du CBD en 1940 et la détermination de sa structure en 1963, puis de celle du THC en 1964 par les équipes de Roger Adams et de Raphaël Mechoulam Adams 1940, Mechoulam & Shvo 1963, Mechoulam & Gaoni 1964, des scientifiques se sont penchés sur l'étude des cannabinoïdes et de leur fonctionnement dans l'organisme des mammifères, conduisant au fil des années à la découverte d'un système endocannabinoïde participant à de nombreuses fonctions physiologiques comme le contrôle de la motricité, de la douleur, de la mémoire, et la protection contre les phénomènes néfastes liés à l'excitation neuronale. Deux récepteurs cannabinoïdes, tout d'abord CB1, puis CB2 ont été isolés et identifiés. Des ligands endogènes, appelés endocannabinoïdes, ont été mis en évidence, les 2 endocannabinoïdes

majoritaires étant l'anandamide, ou arachidonoyl-éthanolamine (AEA) et le 2-arachidonyleglycérol (2-AG), ainsi que la forme apparentée, le 2-arachidonyleglycérol éther (2-AGE).

Certains effets des endocannabinoïdes sont apparus plus récemment, engendrés par des mécanismes indépendants de CB1 et CB2, faisant suspecter l'existence d'autres récepteurs aux cannabinoïdes, présents en quantités très inférieures à CB1 et CB2. Ainsi plusieurs récepteurs, tels que les récepteurs couplés aux protéines G GPR55, GPR18 et GPR119 ont été identifiés comme étant des cibles des cannabinoïdes.

Partie 1 : Rappels de neurophysiologie

L'unité fonctionnelle de base du système nerveux est le neurone. Ce sont des cellules excitables dédiées à la genèse et la conduction du message nerveux.

Un neurone est constitué de dendrites, qui reçoivent et transmettent l'influx nerveux jusqu'au corps cellulaire, dont le rôle est l'intégration et la sommation des messages afférents, ainsi que la synthèse de neurotransmetteurs. Le message nerveux efférent généré sera conduit le long d'un axone myélinisé ou non jusqu'à des synapses, interfaces entre deux neurones (Fig. 1).

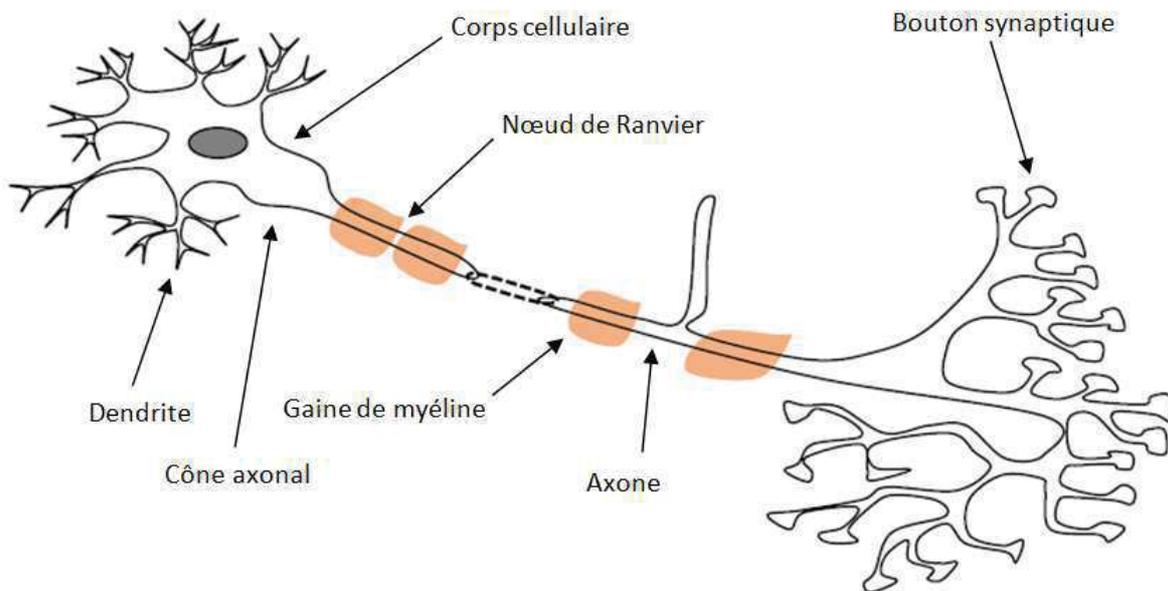


Fig. 1 - Structure générale d'un neurone. D'après Lydie Bret, *Physiologie nerveuse* (2019)

1. L'excitabilité cellulaire

a) Le potentiel de repos

Le potentiel de repos ou potentiel de membrane au repos résulte de la mise en place de gradients ioniques (notamment sodiques et potassiques, voir Fig. 2) dûs à une différence de potentiel transmembranaire, et de leur entretien actif grâce à l'action de la pompe Na^+/K^+ ATP-dépendante, et de l'action de canaux ioniques plus ou moins sélectifs.

Le potentiel membranaire d'un neurone est de -70 mV, et correspond à une densification des charges négatives intracellulaires au voisinage du feuillet lipidique interne de la membrane cellulaire.

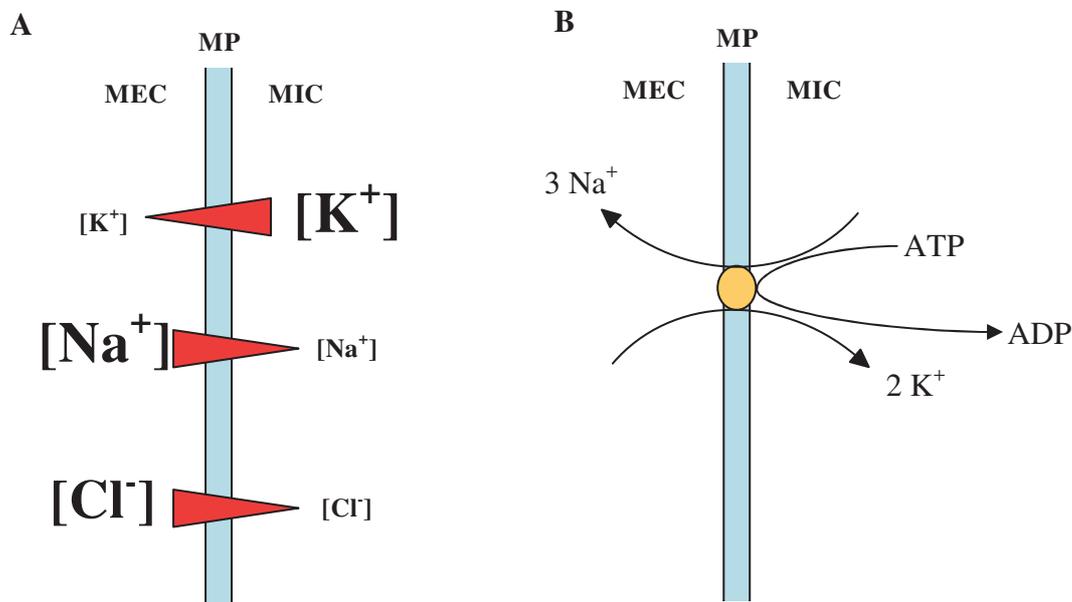


Fig. 2A - Répartition des ions majoritaires de part et d'autre de la membrane plasmique : le potassium est le cation majoritaire dans le milieu intracellulaire, tandis que le sodium et le chlorure sont respectivement le cation et l'anion majoritaires dans le milieu extracellulaire

MEC : Milieu Extra-Cellulaire, MIC : Milieu Intra-Cellulaire, MP : Membrane Plasmique

Fig. 2B – Fonctionnement de la pompe Na^+/K^+ ATP-dépendante : un cycle permet l'entrée de 2 ions K^+ et la sortie de 3 ions Na^+ , et nécessite l'hydrolyse d'une molécule d'ATP.

b) La genèse et la conduction du potentiel d'action

Suite à une stimulation électrique ou chimique, le message nerveux reçu au niveau des dendrites est conduit jusqu'au corps cellulaire où a lieu l'intégration et la sommation des différents signaux, inhibiteurs ou excitateurs.

Si la stimulation est suffisante, c'est-à-dire capable d'entraîner l'ouverture des canaux sodiques voltage-dépendants (donc supérieure à -55 mV) un potentiel d'action est généré au niveau du cône axonal : l'ouverture des canaux sodiques provoque une entrée importante et brutale de sodium dans la cellule, entraînant une inversion de polarisation (jusqu'à 40 mV environ). La dépolarisation membranaire et la mise en place de courants locaux provoquent l'ouverture des canaux ioniques voltage-dépendants voisins, et ainsi la propagation du signal de proche en proche.

Ensuite, l'ouverture des canaux potassiques entraîne une sortie massive de potassium vers le milieu extracellulaire, jusqu'à une repolarisation et une hyperpolarisation (-80mV environ). Finalement, la fermeture des canaux sodiques, puis potassiques, permet à l'activité de la pompe Na^+/K^+ ATP-dépendante de restaurer la différence initiale de potentiel membranaire. La période réfractaire des canaux sodiques empêche leur réouverture immédiate. Ainsi la conduction du signal de proche en proche se fait de manière unidirectionnelle du corps cellulaire vers l'extrémité de l'axone et les synapses (Fig. 3).

Toutefois, des stimulations électriques peuvent être insuffisantes pour déclencher l'ouverture des canaux sodiques voltage-dépendants mais suffisantes pour perturber la répartition des charges électriques de part et d'autre de la membrane. Les potentiels membranaires obtenus sont appelés potentiels gradués ou électrotoniques, inhibiteurs s'ils renforcent la densification des charges négatives intracellulaires ou excitateurs s'ils atténuent cette dernière. Il existe des possibilités de sommation algébrique des potentiels gradués (cf. *infra*).

La présence d'une gaine de myéline discontinue et riche en lipides (produite par les oligodendrocytes dans le SNC et les cellules de Schwann dans le SNP, les espaces non myélinisés étant appelés noeuds de Ranvier), accélère la transmission nerveuse puisqu'elle impose une conduction saltatoire d'un nœud à l'autre.

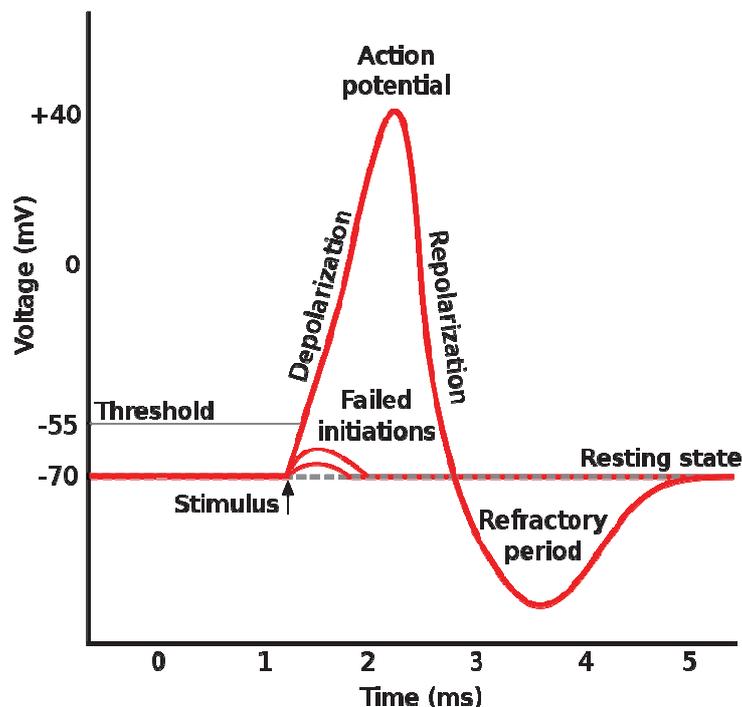


Fig. 3 – Le potentiel d'action : dépolarisation de la membrane jusqu'à un potentiel de 40 mV environ, puis repolarisation jusqu'à un potentiel proche de -90 mV, et retour au potentiel de repos (-70 mV) ^{Wikipédia -}

Potentiel d'action (2020)

2. La synapse

La synapse est l'interface permettant la transmission du message nerveux d'un neurone à l'autre. Elle peut être axo-axonale (entre un axone pré-synaptique et l'axone d'un neurone post-synaptique), axo-somatique (entre un axone pré-synaptique et un corps cellulaire post-synaptique) ou axo-dendritique (entre un axone pré-synaptique et une dendrite post-synaptique).

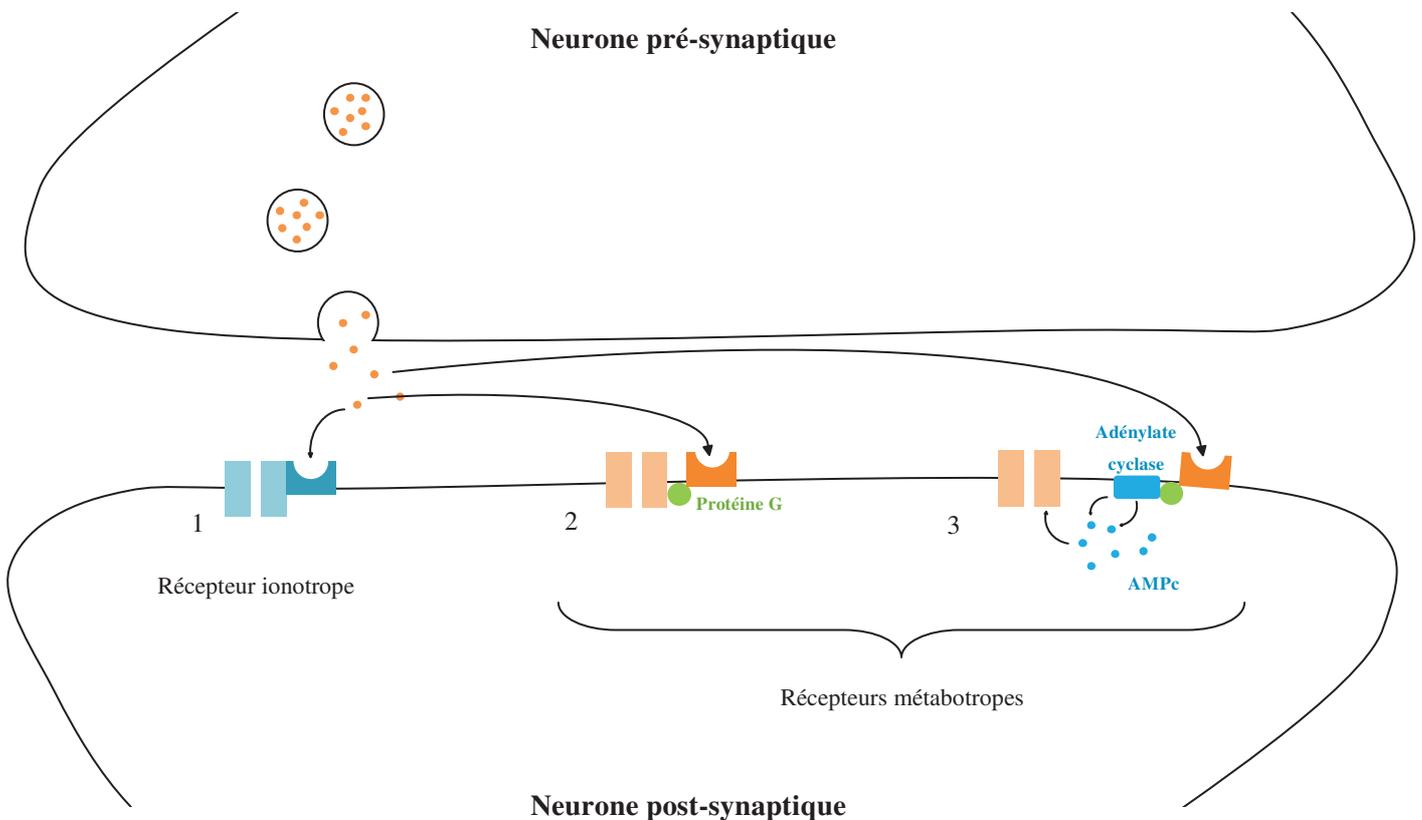


Fig. 4 – Représentation d'une synapse chimique classique.

1 - Récepteur ionotrope : l'ouverture du canal ionique est sous l'influence directe du récepteur

2 et 3 - Récepteurs métabotropes :

2 : Le récepteur est couplé à une protéine G qui déclenche directement l'ouverture du canal ionique.

3 : L'ouverture du canal est provoquée par l'action d'un second messager produit à travers une voie de transduction amorcée par l'activation de la protéine G par le récepteur, ici à travers l'exemple de l'adénylate cyclase générant l'AMPC.

On distingue des synapses électriques et des synapses chimiques.

- Les synapses électriques, dont la fente synaptique mesure 2 à 4 μm , et possède une protéine-pont permettant une continuité cytotologique entre les deux cellules. Ainsi le message électrochimique se propage rapidement du neurone pré-synaptique au neurone post-synaptique.

- Les synapses chimiques, dont la fente synaptique est plus large (20-40 μm) et sans continuité cytoplasmique entre les neurones. La transmission du message se fait alors via la libération de neurotransmetteurs par le neurone pré-synaptique, neurotransmetteurs qui en se fixant sur des récepteurs situés sur le neurone post-synaptique, activent des voies de transduction excitatrices ou inhibitrices à l'origine de potentiels gradués positifs (synapses excitatrices) ou négatifs (synapses inhibitrices) appelés potentiels post-synaptiques (PPS). Lorsque la stimulation est suffisamment importante dans la zone « gâchette » du cône axonal, c'est-à-dire lorsque la sommation des PPS convergents inhibiteurs et excitateurs est supérieure à -55 mV un potentiel d'action est généré.

Ces synapses permettent une modulation encore plus fine du signal par la possibilité d'inactivation des neurotransmetteurs, notamment par des mécanismes de recapture et d'hydrolyse enzymatique.

3. Les récepteurs ionotropes et métabotropes

Parmi les récepteurs, le plus généralement post-synaptiques (Fig. 4) on distingue :

- Les récepteurs ionotropes, couplés directement à des canaux ioniques dont ils modulent l'activité suite à leur activation par la fixation d'un ligand (récepteurs nicotiques et NMDA par exemple).

- Les récepteurs métabotropes (récepteurs muscariniques par exemple), qui modulent l'activité de canaux ioniques par l'intermédiaire d'une protéine G couplée directement au canal, ou par l'intermédiaire d'un second messager via des voies de transduction impliquant la modulation d'activité enzymatiques telles que l'adénylate cyclase ou des phospholipases et des messagers secondaires tels que l'AMP cyclique ou l'inositol triphosphate.

4. Les récepteurs cannabinoïdes et les endocannabinoïdes

Au contraire de la majorité des neurotransmetteurs, les agonistes endogènes des récepteurs cannabinoïdes, dits endocannabinoïdes, agissent à travers un mécanisme de signalisation rétrograde : ils vont être libérés par le neurone post-synaptique dans la fente

synaptique et exercent leur action sur des récepteurs métabotropes localisés sur le neurone pré-synaptique ^{Schlicker & Kathmann 2001}.

Suite à leur recapture par un transporteur qui n'a à ce jour pas encore été formellement identifié, ils sont ensuite dégradés par des hydrolases spécifiques (notamment la FAAH : Fatty Acid Amide Hydrolase et la MAGL : MonoAcylGlycerol Lipase).

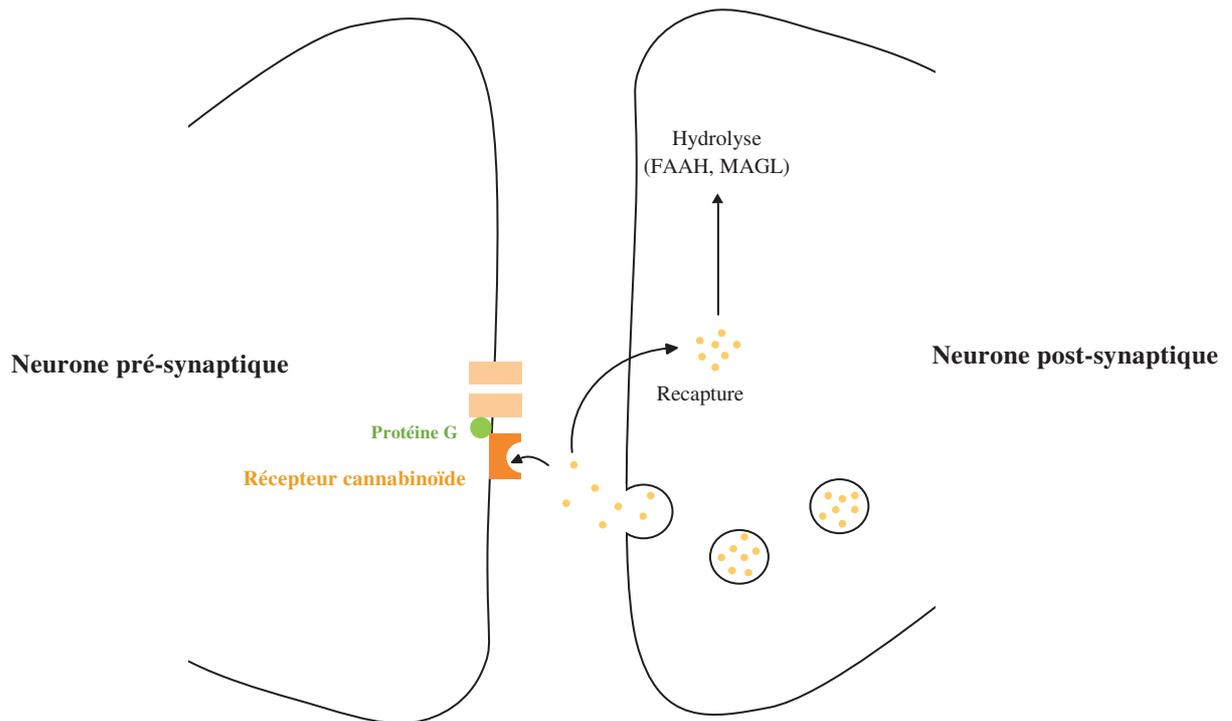


Fig. 5 – Localisation synaptique des récepteurs cannabinoïdes, libération et recapture des endocannabinoïdes

Partie 2 : Le Système Endocannabinoïde et les cannabinoïdes

1. Les ligands des récepteurs cannabinoïdes

a) Les agonistes

i. Les cannabinoïdes dits « classiques »

Les cannabinoïdes classiques sont des molécules tricycliques dérivées du dibenzopyrane. On retrouve parmi eux les phytocannabinoïdes, les cannabinoïdes présents naturellement dans la plante *Cannabis sativa*, comme le Δ^9 -THC et le Δ^8 -THC, et des dérivés synthétiques comme le HU-210 (ou 11-OH-diméthylheptyl- Δ^8 -THC).

- Le Δ^9 -THC (Fig. 6)

Le Δ^9 -THC, composé psychoactif majoritaire dans le cannabis, est le cannabinoïde le plus étudié. C'est un agoniste partiel des récepteurs CB1, avec une affinité très inférieure aux cannabinoïdes de synthèse comme le CP 55,940 et WIN 55,212-2 Gerard 1991, Breivogel 1998, Griffin 1998, Pertwee 1999. Il est faiblement antagoniste des récepteurs CB2, avec une affinité encore inférieure à celle qu'il possède pour les récepteurs CB1 Bayewitch 1996, Pertwee 1999.

Le Δ^8 -THC, lui aussi psychoactif, possède une affinité et un comportement similaire au Δ^9 -THC vis-à-vis des récepteurs CB1 comme CB2. Matsuda 1990, Gerard 1991

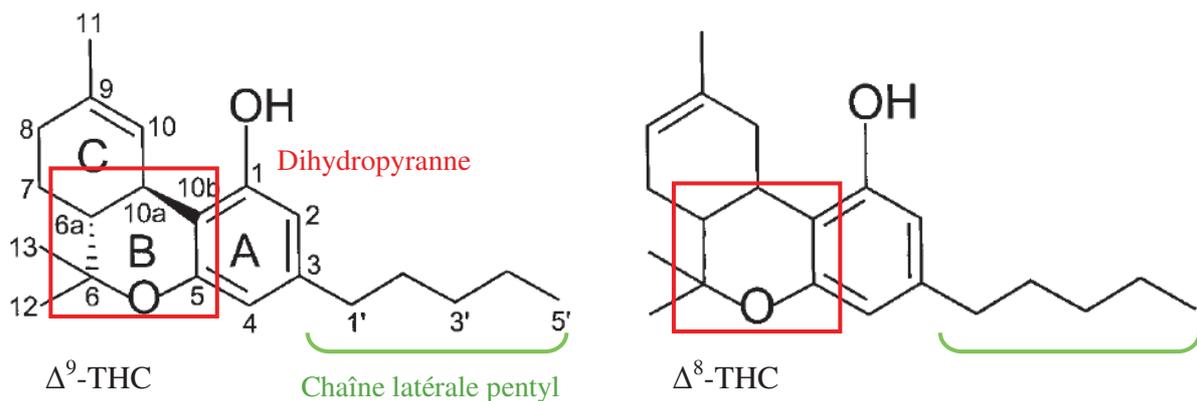


Fig. 6 – Formule topologique du Δ^9 -THC et du Δ^8 -THC Howlett 2002

- Le HU-210 (Fig. 7)

Le HU-210, ou 11-OH-1'1'-diméthylheptyl- Δ^8 -THC, est un cannabinoïde de synthèse, agoniste puissant des récepteurs CB1 et CB2, dont l'activité intrinsèque est proche de celle

des agonistes synthétiques les plus efficaces comme le CP 55,940 et WIN 55,212-2 ^{Slipetz 1995, Burkey 1997, Griffin 1998}. Son affinité est 100 fois supérieure à celle du THC pour les récepteurs CB1 et CB2 ^{Showalter 1996} notamment grâce à la modification de la chaîne latérale pentyl en diméthylheptyl qui augmente significativement le pouvoir cannabimimétique ^{Bow & Rimoldi 2016}.

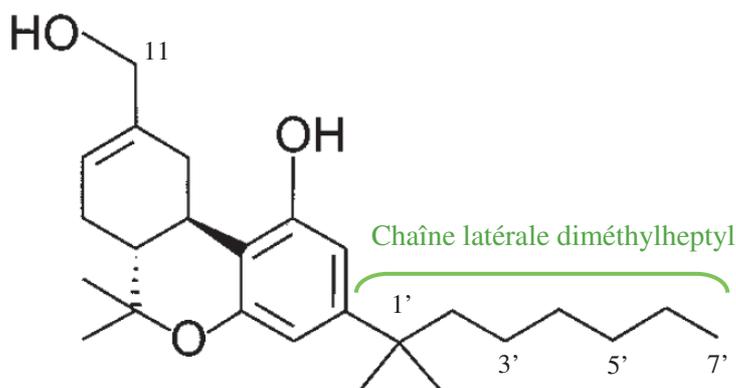


Fig. 7 – Formule topologique du HU-210 ^{Howlett 2002}

ii. Les cannabinoïdes atypiques

Au fil des études sur la relation structure-activité des cannabinoïdes, il est apparu que des composés ne possédant pas le cycle dihydropyrane des cannabinoïdes classiques possédaient pour certains un profil intéressant et une affinité et une activité largement supérieures à celles du THC. Ainsi, le CP 55,940 est le chef de file de ces cannabinoïdes dits « atypiques » et l'un des cannabimimétiques les plus utilisés dans la recherche sur le système endocannabinoïde (Fig. 8).

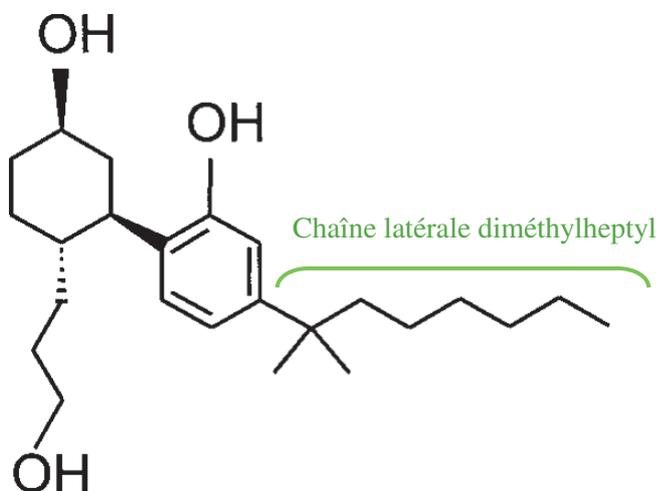


Fig. 8 – Formule topologique du CP 55,940 ^{Howlett 2002}

Ce composé, moins lipophile que le THC, se lie aux récepteurs CB1 et CB2 avec une affinité similaire, mais avec une puissance 50 fois supérieure à celle du THC ^{Johnson & Melvin 1986, Little 1988}.

C'est un agoniste total des récepteurs CB1 comme CB2, avec une affinité supérieure à la majorité des autres cannabinoïdes. ^{Pacheco 1993, Burkey 1997, Griffin 1998}

iii. Les aminoalkylindoles

La pravadoline (Fig 9), médicament antiinflammatoire non stéroïdien développé dans les années 1980 comme étant un inhibiteur des cyclooxygénases (COX), a montré un potentiel analgésique très supérieur à ce qui était attendu, présent dès des doses jusqu'à 10 fois inférieures aux autres antiinflammatoires disponibles à l'époque, sans antagonisme par la naloxone ^{Haubrich 1990}. On a par la suite découvert que cet effet analgésique provenait en partie de son affinité pour les récepteurs CB1, ouvrant la voie à une nouvelle classe d'agonistes des récepteurs cannabinoïdes dérivés de la pravadoline : les aminoalkylindoles ^{Bell 1991, Pacheco 1991}, possédant une activité inhibitrice des COX réduite, mais avec une forte affinité pour les récepteurs cannabinoïdes ^{D'ambra 1992, Eissenstat 1995}.

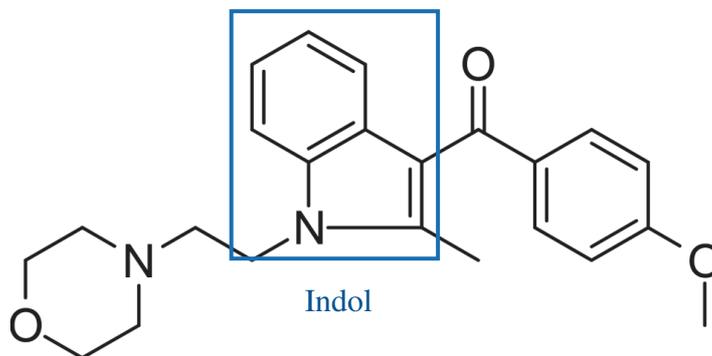


Fig. 9 – Formule topologique de la pravadoline ^{Wikipedia – Pravadoline (2009)}

- Le WIN 55,212-2 (Fig. 10)

Un des cannabimimétiques les plus étudiés et utilisés dans la recherche sur le système endocannabinoïde, avec le CP 55,940, le (R)-(+)-WIN 55,212 ou WIN 55,212-2 est un agoniste total des récepteurs cannabinoïdes, avec une discrète spécificité pour CB2 ^{Hillard 1999, Showalter 1996, Felder 1995, Shire 1996}. Il possède une très forte affinité et activité intrinsèque pour les récepteurs CB1 et CB2 et entraîne *in vivo* l'ensemble du spectre des effets pharmacologiques produits par le THC ^{Bouaboula 1997, Griffin 1998, Tao & Abood 1998, Pertwee 1999}. Au contraire, son

énantiomère, le (S)-(-)-WIN 55,212 (ou WIN 55,212-3), ne possède qu'une faible activité, tant lors d'études *in vitro* qu'*in vivo* ^{Martin 1991, Pacheco 1993, Wiley 1995, Pertwee 1997, 1999}.

Certains aminoalkylindoles avec une structure modifiée possèdent une spécificité marquée pour CB2 ^{Gallant 1996, Showalter 1996}, comme le JWH-015 (Fig. 10).

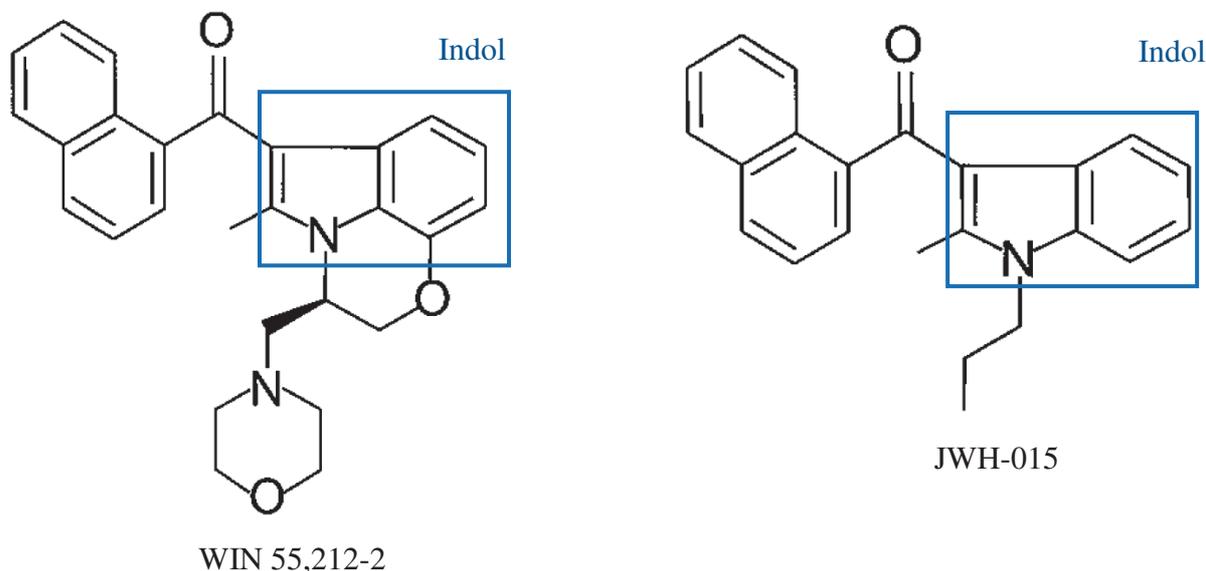


Fig. 10 – Formule topologique du WIN 55,212-2 et du JWH-015 ^{Howlett 2002}

iv. Les endocannabinoïdes

L'anandamine, ou arachidonoyléthanolamine (AEA) est le premier endocannabinoïde à avoir été identifié et isolé dans le cerveau des mammifères, et par la suite dans d'autres tissus ^{Devane 1992}. Parmi les autres endocannabinoïdes identifiés par la suite, on retrouve principalement le 2-arachidonoylglycérol (2-AG) ^{Mechoulam 1995, Sugiura 1995} et son dérivé le 2-arachidonoylglycéryl-éther (2-AGE) ^{Hanus 2001}.

- L'anandamide/AEA (Fig. 11)

L'anandamide possède une activité d'agoniste partiel CB1 similaire à celle du THC, avec cependant une activité vis-à-vis des récepteurs CB2 moindre ^{Bayewitch 1995, Rinaldi-Carmona 1996, Griffin 1998, Pertwee 1999}. Malgré une affinité importante envers les récepteurs CB2, elle n'est que faiblement agoniste ; ainsi, elle peut paradoxalement atténuer la réponse dépendante des récepteurs CB2 produite par un agoniste possédant une activité plus importante vis-à-vis de ces derniers et une affinité équivalente comme le 2-AG, car elle occupera alors les récepteurs CB2 de façon privilégiée au détriment de l'agoniste plus puissant ^{Gonsiorek 2000}.

Son dérivé, la (R)-méthanandamide, possède un groupement méthyl qui lui confère une affinité 4 fois supérieure à l'anandamide et une stabilité accrue en la rendant beaucoup plus résistante à l'hydrolyse par la FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase) ^{Abadji 1994, Jarrahian 2000}.

Certains effets de l'anandamide ne sont médiés ni par les récepteurs CB1 ni par les récepteurs CB2, suggérant l'existence d'autres récepteurs aux cannabinoïdes, qui a été confirmée par des études ultérieures même si ces récepteurs restent encore pour certains à identifier ^{Adams 1998, Pertwee & Ross 2002}. Ainsi, l'existence d'un récepteur à l'AEA, non-CB1, non-CB2, non-vanniloïde, mais sensible à l'aCBD (abnormal cannabidiol, un isomère du cannabidiol) et partiellement sensible à l'antagonisme produit par le rimonabant a été très fortement suggérée par les résultats d'études portant sur l'effet vasodilatateur des cannabinoïdes via un récepteur endothélial, mis en évidence sur des artérioles mésentériques de rat ^{Wagner 1999, Jarai 1999}.

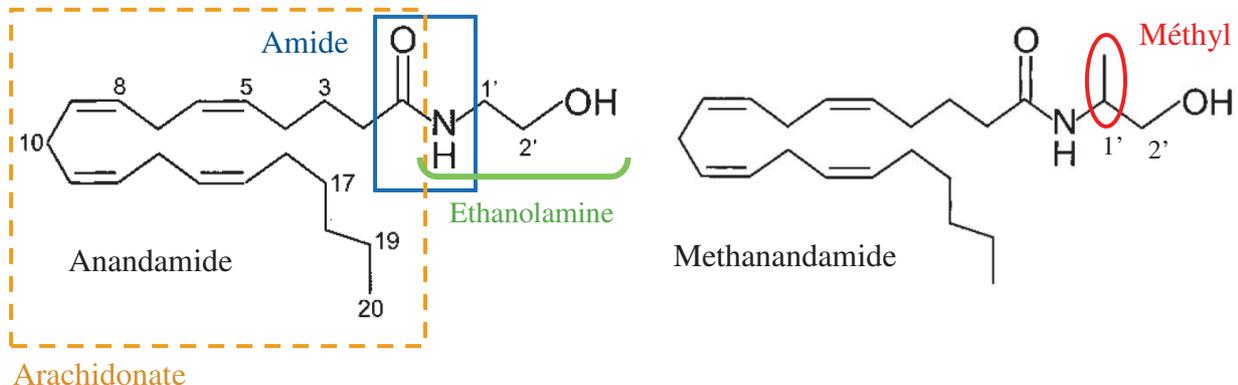


Fig. 11 – Formule topologique de l'anandamide et de la methanandamide ^{Howlett 2002}

Il est intéressant de noter que l'anandamide est aussi un agoniste des récepteurs vanilloïdes TRPV1 ^{Craib 2001}. Elle possède néanmoins une activité intrinsèque inférieure à celle leur agoniste de référence : la capsaïcine ^{Ross 2001} et d'autres agonistes des récepteurs cannabinoïdes (le 2-AG et HU-210) semblent dépourvus d'effets sur ce récepteur ^{Zygmunt 1999}.

Cependant, sur des populations cellulaires exprimant les récepteurs CB1 et TRPV1 stimulées par l'AEA, l'entrée de calcium induite par la stimulation des récepteurs vanilloïdes est contrebalancée par l'inhibition des canaux calciques liée à l'activation des récepteurs CB1 ^{Ross 2001}.

Ainsi, des molécules dérivées de l'anandamide possédant une affinité élevée pour les récepteurs CB1 et TRPV1, mais une activité très largement supérieure pour ces derniers, ont vu le jour, avec des propriétés analgésiques intéressantes. On peut citer par exemple le nonivamide (Finalgon ND), qui agit par saturation et désensibilisation des récepteurs vanilloïdes. ^{Di Marzo 2000}.

- Le 2-AG (Fig. 12)

Le 2-arachidonoylglycérol est un agoniste des récepteurs CB1 et CB2 ^{Stella 1997, Sugiura 1997b, Ben-Shabat 1998} possédant une activité intrinsèque supérieure à l'AEA pour les 2 récepteurs ^{Pertwee 1999, Gonsiorek 2000, Savinainen 2001}. Il possède une affinité discrètement supérieure pour CB1 que pour CB2.

Son dérivé le 2-arachidonyl-glycéryl-éther (2-AGE, ou noladin ether) possède une bien meilleure affinité pour CB1 que pour CB2. Cependant, il présente une activité intrinsèque légèrement inférieure à celle du 2-AG ^{Savinainen 2001}. Il provoque *in vivo* chez la souris la tétrade d'effets attendus de la part d'un agoniste CB1, à savoir l'hypothermie, l'hypomotilité, la catalepsie et l'antinociception ^{Hanus 2001}.

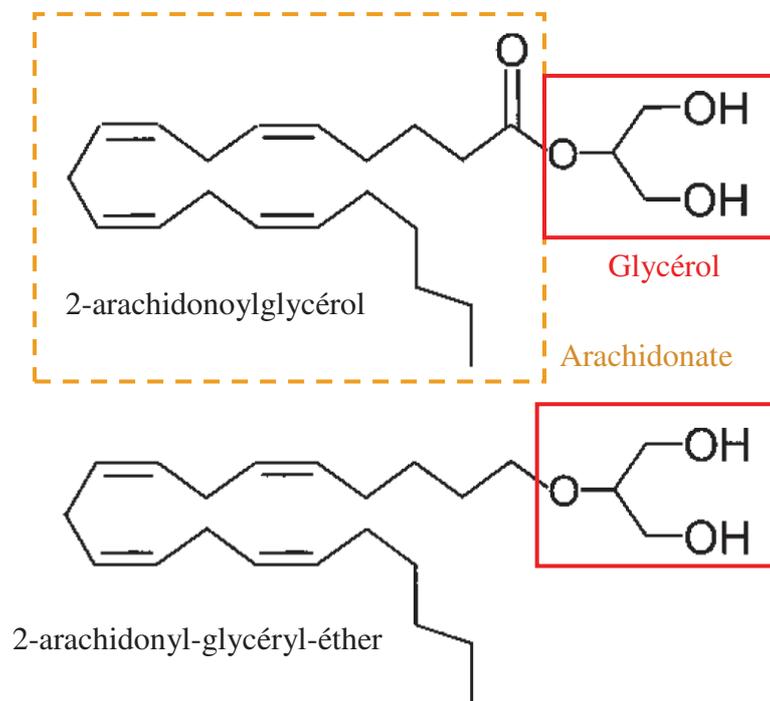


Fig. 12 – Formule topologique du 2-AG (2-arachidonoylglycérol) et du 2-AGE (2-arachidonyl-glycéryl-éther) ^{Howlett 2002}

b) Les antagonistes et agonistes inverses

i. Les diarylpyrazoles (Fig 13)

Le rimonabant (SR141716A) et le SR144528 sont les diarylpyrazoles les plus utilisés et étudiés, en tant qu'antagonistes respectivement des récepteurs CB1 et CB2. En effet, ils empêchent et réversent rapidement et efficacement les effets produits par des agonistes des récepteurs cannabinoïdes ^{Rinaldi-Carmona 1994, 1998, Acquas 2000, Landsman 1997}.

Toutefois, des données indiquent qu'ils ne seraient pas seulement antagonistes de ces récepteurs, mais agonistes inverses, c'est-à-dire que leur action, en plus de neutraliser les effets des agonistes, entraîne aussi l'apparition d'effets opposés à ceux obtenus par fixation des agonistes sur ces récepteurs ^{Pertwee 1999, Bouaboula 1997, Coutts 2000, Portier 1999, MacLennan 1998, Pan 1998, Sim-Selley 2001, Ross 1999a, Rinaldi-Carmona 1998}. D'après certaines études, cet agonisme inverse découlerait de l'inhibition de l'activité constitutive des récepteurs cannabinoïdes, même en l'absence de leurs agoniste ^{Gessa 1997, 1998, Sim-Selley 2001}.

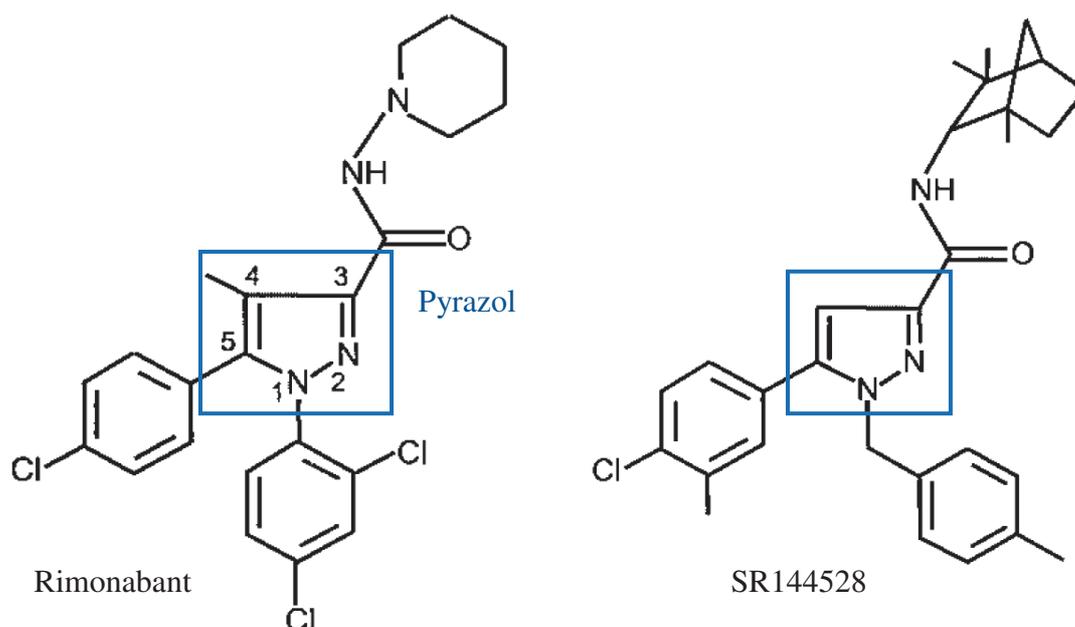


Fig. 13 – Formule topologique du rimonabant (SR141716A) et SR144528 ^{Howlett 2002}

ii. Autres antagonistes des récepteurs cannabinoïdes

Deux autres antagonistes notables des récepteurs cannabinoïdes, bien que moins étudiés, sont un benzofuranne substitué, le LY320135, et un aminoalkylindole : la 6-iodopravadoline, ou AM630.

- LY320135 (Fig. 14)

C'est un antagoniste possédant une affinité très supérieure pour les récepteurs CB1 que pour les récepteurs CB2, mais qui reste toutefois inférieure à celle du rimonabant ^{Felder 1998}. Comme le rimonabant, il possède une activité d'agoniste inverse des récepteurs CB1 ^{Felder 1998, Christopoulos 2001}.

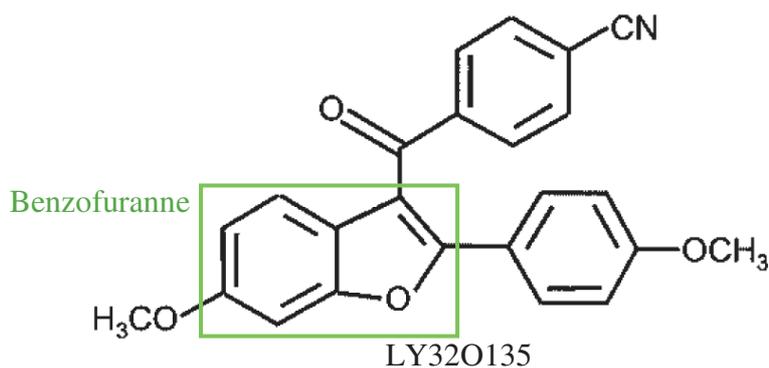


Fig. 14 - Formule topologique du LY320135 ^{Howlett 2002}

- AM630 (Fig. 15)

L'AM 630 est un antagoniste/agoniste inverse spécifique des récepteurs CB2 ^{Ross 1999b}, avec une puissance inférieure à celle du SR144528.

Il aurait aussi une certaine affinité pour les récepteurs CB1 pour lesquels il exercerait un faible effet agoniste. Cependant, il est difficile de distinguer les effets agonistes des récepteurs CB1 des effets antagonistes des récepteurs CB2 ^{Pertwee 1996, 1999, Ross 1999a, Hosoata 1997a, 1997b, Landsman 1998}.

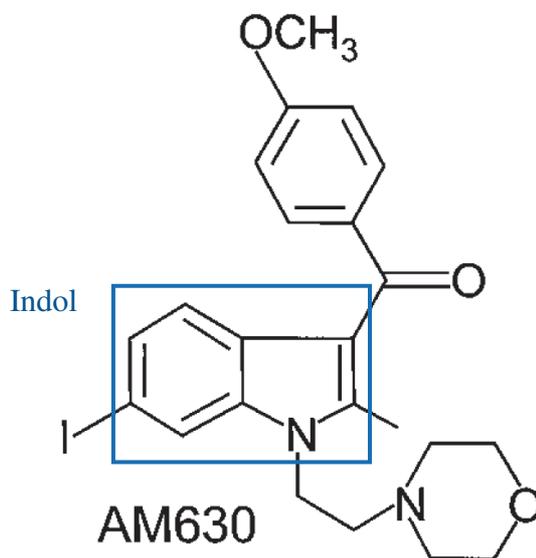


Fig. 15 – Formule topologique de l'AM630 ^{Howlett 2002}

c) Le cas particulier du CBD

Le cannabidiol (Fig. 16) possède une affinité beaucoup plus faible que celle du THC pour les récepteurs CB1 et CB2 ^{Mechoulam 2007, Pertwee 2008}. Ainsi, son action sur les récepteurs cannabinoïdes est majoritairement indirecte, puisqu'il agit comme modulateur allostérique des récepteurs CB1 (en se liant sur un site différent du site actif, il entraîne des changements conformationnels qui diminuent l'activité du récepteur) ^{Chung 2019, Laprairie 2015, Martinez-Pinilla 2017}. En tant qu'inhibiteur des FAAH, le CBD potentialise l'action de l'AEA en inhibant sa dégradation dans la fente synaptique. L'AEA exerce donc son effet agoniste sur les récepteurs CB1, CB2 et TRPV1. ^{Bisogno 2001}. L'effet anxiolytique du CBD quant à lui, présent même en l'absence d'agoniste CB1, serait dû à un agonisme sur les récepteurs 5-HT_{1A} ^{Linge 2016, Resstel 2009}.

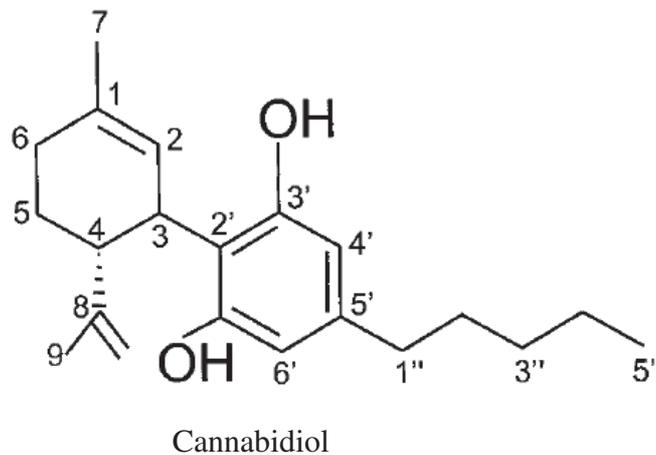


Fig. 16 – Formule topologique du cannabidiol ^{Howlett 2002}

d) D'autres molécules ont une action indirecte sur les récepteurs CB1/CB2

On peut citer notamment l'AM 404 (Fig. 17), métabolite du paracétamol et inhibiteur de la recapture de l'anandamide, ce qui explique, partiellement tout du moins, l'effet analgésique des spécialités contenant du paracétamol puisqu'il est antagonisé par l'administration de rimonabant ^{Ottani 2006}. La part de son caractère agoniste direct des récepteurs TRPV1 dans ses effets analgésiques reste encore à déterminer mais est à ne pas négliger ^{Zygmunt 2000}.

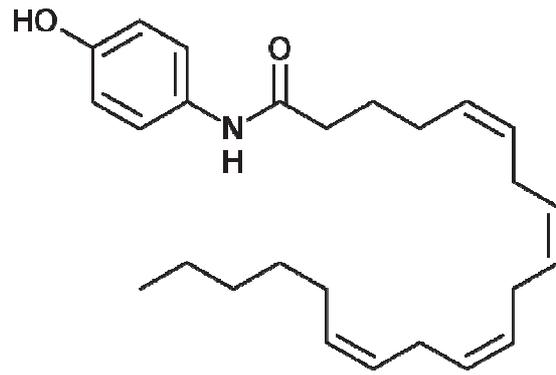


Fig. 17 – Formule topologique de l'AM404 Wikipedia - AM404 2010

Le tableau 1 présente les ligands des récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 ainsi que leurs propriétés respectives.

Ligands		<i>CB1</i>	<i>CB2</i>	<i>TRPV1</i>
<i>Dihydropyrannes Cannabinoïdes "classiques"</i>	Δ9-THC	Agoniste	Antagoniste	
	Δ8-THC	Agoniste	Antagoniste	
	HU-210	Agoniste	Agoniste	
<i>Cannabinoïde atypique</i>	CP 55,940	Agoniste	Agoniste	
<i>Aminoalkylindoles</i>	Pravadoline	Agoniste		
	WIN 55,212-2	Agoniste	Agoniste	
	JWH-015		Agoniste	
	AM630		Antagoniste/Agoniste inverse	
<i>Endocannabinoïdes</i>	Anandamide (AEA)	Agoniste	Agoniste	Agoniste
	2-arachidonoylglycérol (2-AG)	Agoniste	Agoniste	
	2-arachidonyl- glycéryl-éther (2- AGE)	Agoniste	Agoniste	
<i>Diarylpyrazoles</i>	Rimonabant (SR141716A)	Antagoniste/Agoniste inverse		
	SR144528		Antagoniste/Agoniste inverse	
<i>Benzofurane</i>	LY320135	Antagoniste/Agoniste inverse		

Ligands		<i>Effets indirects Effets sur d'autres récepteurs</i>	<i>TRPV1</i>
<i>Autres</i>	Cannabidiol	Inhibition FAAH Modulateur allostérique CB1 Agoniste 5-HT _{1A}	
	AM404	Inhibition recapture AEA	Agoniste

Tab. 1 – Les ligands des récepteurs cannabinoïdes et leurs effets

2. Les voies de transduction activées par les récepteurs cannabinoïdes

Le mode d'action intracellulaire des cannabinoïdes est réduit dans cette rubrique aux effets engendrés par stimulation spécifique des récepteurs cannabinoïdes. Les effets liés à la stimulation d'autres récepteurs tels que les récepteurs vanilloïdes ne sont pas envisagés ici car non spécifiques.

Les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 sont des récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés à une protéine G. Ainsi la stimulation d'un récepteur active une protéine G, dont les sous-unités α_i et α_o et plus rarement α_s (constitutives respectivement des protéines G_i , G_o , et G_s) sont les éléments centraux de la majorité des voies de transduction ainsi amorcées ^{Howlett 1995a, Pertwee 1997, 1999}.

Ces récepteurs ont une localisation très majoritairement pré-synaptique, et ont ainsi un rôle dans la modulation rétrograde du message nerveux ^{Piomelli 2003}.

a) La modulation de l'activité de l'adénylyl cyclase

L'effet inhibiteur des cannabinoïdes sur la production d'AMPc par des cellules exprimant naturellement des récepteurs CB1 et CB2 ^{Howlett & Mukhopadhyay 2000, Pertwee 1997}, et par des cellules exprimant des récepteurs CB1 et CB2 recombinants ^{Felder 1994, Vogel 1993, Slipetz 1995}, est inhibé par la toxine pertussique, ce qui révèle l'implication d'une protéine G de type G_i ^{Howlett 1986, Felder 1994, Pacheco 1993, Vogel 1993}.

Cette voie de transduction, commune aux récepteurs CB1 ^{Childers 1994, Howlett & Mukhopadyay 2000} et CB2 ^{Felder & Glass 1995, Hillard 1999}, mais son importance ne serait pas équivalente. Elle apparaît comme centrale dans l'activation des récepteurs CB1, par les endocannabinoïdes, les phytocannabinoïdes et les cannabinoïdes de synthèse, tandis qu'elle constituerait une voie secondaire lors de la stimulation des récepteurs CB2. Ainsi, une étude a montré que des cellules exprimant naturellement des récepteurs CB2 (cellules de rate de souris et lymphocytes humains) sont peu sensibles à l'inhibition de synthèse d'AMPc induite par les cannabinoïdes. ^{Pertwee 1997}

b) Régulation de l'ouverture des canaux ioniques

i. Les canaux calciques voltage-dépendants

Une étude portant sur des segments d'artéριοles cérébrales de chat a montré que les agonistes CB1 entraînaient une vasodilatation consécutive à l'inhibition de l'activité des

canaux calciques de type L, phénomène sensible à la toxine pertussique et au rimonabant (antagoniste CB1 sélectif) donc impliquant strictement les récepteurs CB1 et des protéines G. Gebremedhin 1999

De même l'activation des récepteurs CB1 entraîne une inhibition des canaux calciques de type N, par l'intermédiaire des protéines G Caulfield & Brown 1992, Mackie & Hille 1992, Felder 1993, Mackie 1993, Pan 1996

Sur des cellules transfectées n'exprimant que le récepteur CB2, ni l'AEA, ni le WIN 55,212 (agonistes CB1 et CB2) n'ont pu produire une inhibition significative de l'entrée de calcium intracellulaire via les canaux de type Q/P. Felder 1995

Paradoxalement, l'application d'agonistes des récepteurs cannabinoïdes (methanandamide, WIN 55,212 et HU-210) induit sur certaines cultures cellulaires une augmentation rapide et transitoire des concentrations intracellulaires en calcium. Ce phénomène est bloqué par le rimonabant, ainsi que par la toxine pertussique et le U73122 (*1-[6-[[17β-3-Methoxyestra-1,3,5(10)-trien-17-yl]amino]hexyl]-1H-pyrrole-2,5-dione*), un inhibiteur des phospholipases C. Cette voie de transduction impliquant les récepteurs CB1 nécessite donc des phospholipases C recrutées par l'intermédiaire d'une protéine G Sugiura 1996, 1997a, 1999. Ce phénomène est bloqué par l'application d'un inhibiteur des phospholipases C (U73122) et d'un antagoniste des récepteurs à l'inositol-triphosphate, la xestospongine C, suggérant une libération d'ions calcium depuis des compartiments intracellulaires sensibles à l'inositol triphosphate (IP₃) tels que les citernes du réticulum.

ii. Les canaux potassiques

L'activation des récepteurs CB1 stimule l'activité des canaux potassiques GIRK1, dits « Inward Rectifying Potassium Channels » (Canaux Potassiques de Rectification Entrante) sur des cellules exprimant des récepteurs CB1 recombinants, de manière dépendante des protéines G puisque sensible à la toxine pertussique Henry & Chavkin 1995, Mackie 1995

De même on a pu noter une activation des canaux potassiques de type A, dûe à l'inhibition de leur phosphorylation par la PKA (protéine kinase AMPc-dépendante). En effet, la diminution de l'AMPc induite par les récepteurs CB1 (cf. *supra*) prévient l'activation de cette protéine Childers & Deadwyler 1996

Ainsi, l'activation des cascades de signalisation amorcées par les récepteurs CB1 conduit à une diminution des concentrations en potassium intracellulaire, une diminution du potentiel de repos du neurone, et donc une diminution de l'excitabilité neuronale.

Ainsi, par son action significative sur les concentrations ioniques intracellulaires, le système endocannabinoïde paraît être un élément essentiel dans la modulation de l'excitabilité cellulaire, avec un effet très majoritairement inhibiteur sur la libération de neurotransmetteurs, bien que ses effets soient variables selon les cibles considérées et doivent encore être précisés.

c) Contrôle de la survie cellulaire

i. Modulation des FAK et MAPK

Les FAK (Focal Adhésion Kinases) sont des tyrosine-kinases activées par la phosphorylation d'un résidu tyrosine du site catalytique et dont l'activation et la surexpression conduisent à une inhibition de l'apoptose et donc à une augmentation du risque de développement de tumeurs ^{Mehlen & Puisieux 2006, Calalb 1995}.

In vitro, les agonistes CB1 favorisent la phosphorylation des FAK, et donc leur activation. Puisque bloqué par le rimonabant et la toxine pertussique, ce mécanisme impliquant les récepteurs CB1 et les protéines G. ^{Derkinderen 1996}. Plus précisément, cette voie de transduction implique une inhibition de l'adénylyl-cyclase, et indirectement de la PKA, par les protéines G_i. En effet, le traitement de cellules exprimant des récepteurs CB1 par le 8-bromo-AMPC (activateur allostérique de la PKA) bloque l'activation des FAK engendrée par les cannabinoïdes alors que des inhibiteurs de la PKA en reproduisent les effets.

Ainsi, l'inactivation de la PKA s'accompagne d'une augmentation des protéines tyrosine-phosphorylées dont les enzymes FAK.

L'activité des MAP kinases p38 de cellules d'ovaire d'hamster de Chine exprimant CB1 ^{Rueda 2000}, et des cellules endothéliales de veine ombilicale humaines exprimant des récepteurs CB1 endogènes ^{Liu 2000}, est stimulée par l'exposition à des agonistes CB1 (Δ^9 -THC, AEA, methAEA 2-AG, CP 55,940, et HU-210), alors qu'elle est inhibée par l'application de rimonabant, de toxine pertussique, de wortmannine (inhibiteur des Phosphatidyl Inositol-3-Kinases PI₃K) et de ras-farnesyltransferase inhibitor peptide (RFIP). Le mécanisme requis met donc en jeu les récepteurs CB1, des protéines G, les PI₃ kinases et la protéine *ras*.

Une autre étude a montré sur des cultures de cellules d'ovaire d'hamster chinois que l'activation des récepteurs CB₁ par divers cannabinoïdes (le Δ^9 -THC, les endocannabinoïdes AEA et 2-AG et des cannabinoïdes de synthèse CP55,940, HU-210)) conduit à l'activation des JNK (c-jun N-terminal kinases) et de la MAPK p38, deux protéines impliquées dans le contrôle du cycle cellulaire et les mécanisme de l'apoptose, via un mécanisme dépendant des

récepteurs CB₁ puisque bloqué par l'application d'un antagoniste CB₁, le rimonabant, et indépendant du céramide. ^{Rueda 2000}.

Une autre étude a montré sur des cultures cellulaires que l'application d'un agoniste des récepteurs cannabinoïdes, le WIN 55,212-2, sur des cellules de carcinome hépatocellulaire en culture entraînait l'arrêt du cycle cellulaire en phase G1 et donc l'arrêt de la prolifération cellulaire, via la régulation de l'activité de la kinase cycline-dépendante p27 et des p-ERK. ^{Xu 2015}

De même l'activité des MAPK p42/p44 est elle aussi stimulée par des agonistes CB1 (CP 55,940, Δ^9 -THC, WIN 55,212-2, et HU-210) sur des cultures cellulaires exprimant des récepteurs CB1 recombinants ^{Bouaboula 1995}, et par le Δ^9 -THC et le HU-210. Ces MAPK inhibées par le rimonabant et la toxine pertussique ^{Sanchez 1998, Guzman & Sanchez 1999}.

Il apparaît que les cannabinoïdes engendrent une activation des MAPK impliquées dans la phosphorylation et l'activation de facteurs de régulation de la transcription de nombreux gènes impliqués dans la survie et la prolifération cellulaire.

ii. Voies de transduction impliquant le céramide

Les céramides sont des lipides participant à de nombreuses voies de signalisation intracellulaire, notamment la différenciation, la prolifération et la mort programmée (apoptose).

Ils peuvent être produits par divers mécanismes, deux d'entre eux étant l'hydrolyse de la sphingomyéline par une sphingomyélinase, conduisant à la formation directe de céramide et la libération de phosphocholine, et la synthèse *de novo* à partir de sérine et d'acide palmitique ^{Hannun & Obeid 2008, Haimovitz-Friedman 1994}. (Fig. 18)

Les cannabinoïdes entraînent une activation des sphingomyélinases, et la libération consécutive de céramide ^{Sanchez 2001}.

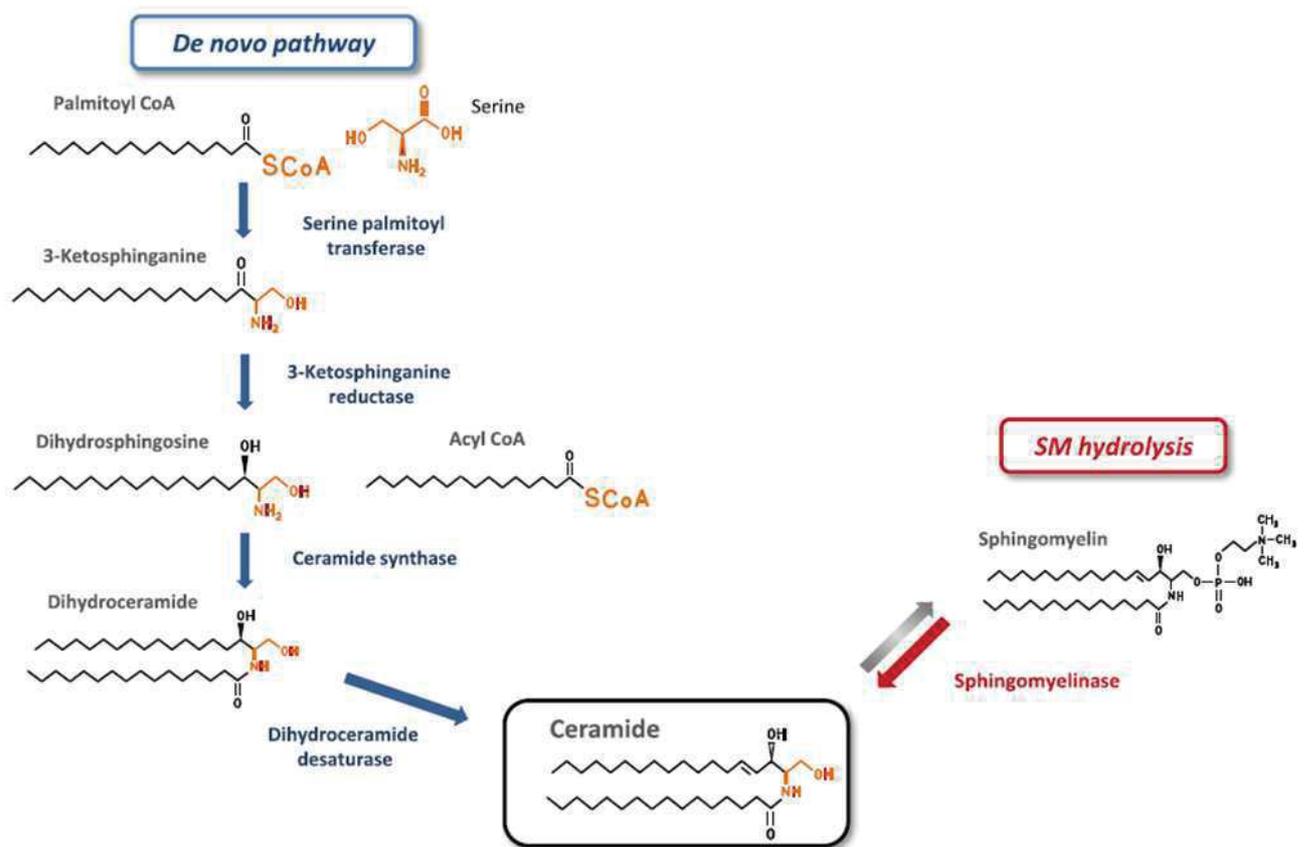


Fig. 18 – Illustration de deux voies de synthèse du céramide, la synthèse *de novo*, et par l'action d'une sphingomyélinase. Adapté d'après Kogot-Levin & Saada 2014.

Ainsi, après administration de THC, on peut observer sur des cultures cellulaires d'astrocytes Sanchez 1998a, Blazquez 1999 et de lignées de cellules de gliome C6 (GC-C6) Sanchez 1998b, Galve-Roperh 2000 une augmentation rapide des concentrations en céramide, avec un pic aux alentours de 15 minutes, attribuable à une stimulation de l'activité des sphingomyélinases. Ce mécanisme implique le récepteur CB1 et la protéine FAN (*Factor Associated with Neutral sphingomyelinase activation*), protéine initialement impliquée dans la signalisation cellulaire de l'apoptose induite par certains messagers tels que le TNF- α Ségui 2001. Les céramides obtenus agissent comme des effecteurs allostériques de nombreuses enzymes, dont certaines interviennent dans les cascades des MAP kinases (raf-1, MAPK p38, JNK, SAPK, ERK, MEK) et régulent selon le type cellulaire les activités de prolifération et différenciation cellulaire d'une part, et d'apoptose d'autre part, et dont d'autres, telles que les Carnitine-Palmitoyl Transférases (CPT) mitochondriales, sont impliquées dans le métabolisme énergétique (Fig. 19).

Etant donné la fonction biologique primordiale des astrocytes dans la délivrance de nutriments aux neurones, cette modalité de transduction cellulaire régulant simultanément le

renouvellement de ces derniers et leur activité métabolique conditionne indirectement le fonctionnement des neurones.

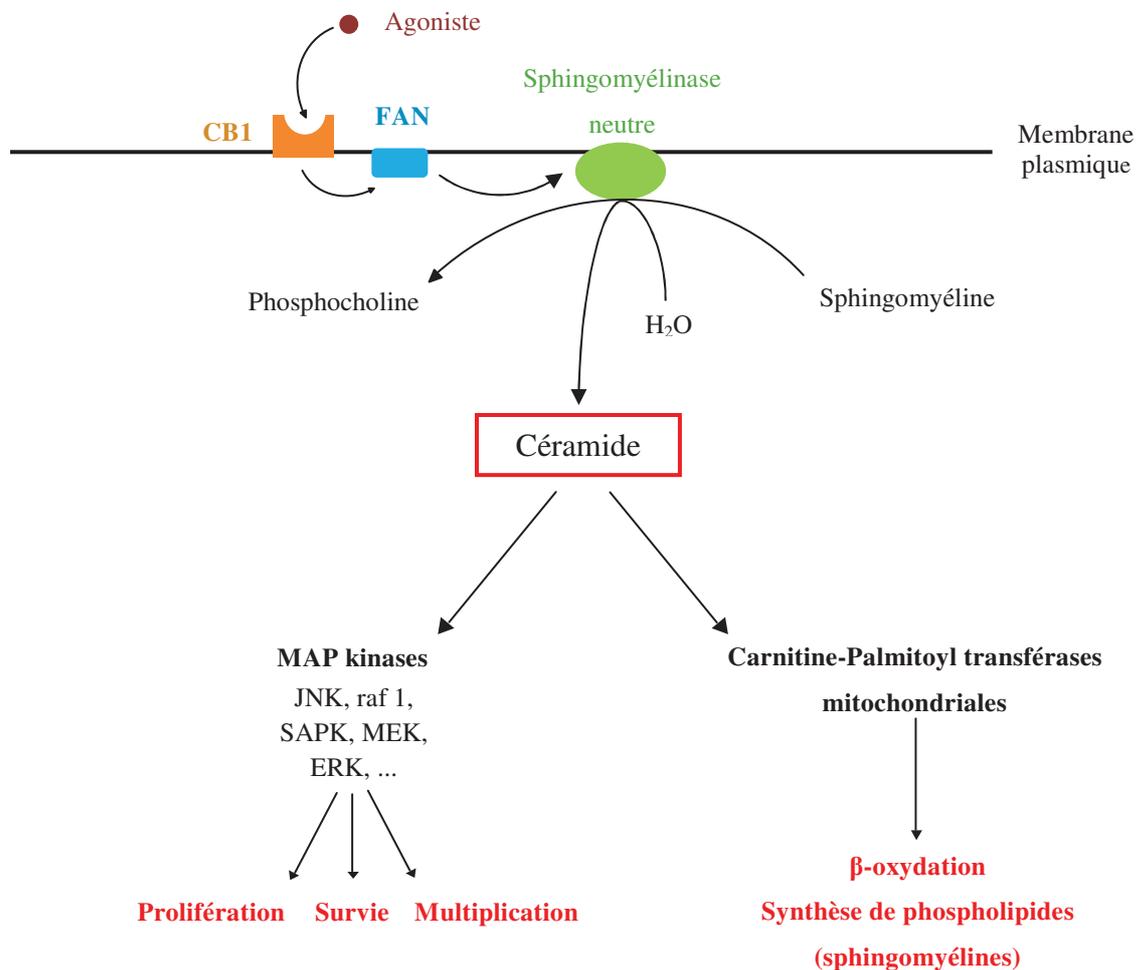


Fig. 19 – Voies de transduction impliquées dans le contrôle de la survie cellulaire par le système endocannabinoïde à travers la synthèse de céramide par hydrolyse de la sphingomyéline.

Cependant, on observe après le pic initial des concentrations en céramide une nouvelle augmentation de ces concentrations, plus tardive (elle apparaît après 2 à 3j, avec un pic à 5j lors d'administration pendant 7j ^{Galve-Roperh 2000}) et d'intensité très supérieure, cette fois-ci plus volontiers imputable à la stimulation de la synthèse *de novo* de céramide. Consécutivement à cette augmentation prolongée des concentrations en céramide par la synthèse *de novo*, on observe de façon privilégiée l'apoptose des cellules touchées ^{Blazquez 2000}. De plus, l'apoptose induite par le THC étant toujours présente même après application de rimonabant, ce mécanisme apparaît comme au moins partiellement indépendant des récepteurs CB1.

Il est cependant intéressant de noter que cette voie de transduction amorcée par les cannabinoïdes, bien qu'active chez des cellules modifiées, tumorales, telles que les cellules

GC-C6 (gliome), U373 MG (astrocytome) et N18 TG2 (neuroblastome), ne s'observe pas chez des populations cellulaires saines (astrocytes et neurones corticaux) de rat, même après une exposition prolongée à des cannabinoïdes ^{Sanchez 1998b}.

Une étude d'Ismael Galve-Roperh ^{Galve-Roperh 2000} a étudié l'effet antitumoral des cannabinoïdes *in vivo* après injection intracérébrale de cellules de gliome GC-C6 chez des rats. En l'absence de traitement, les rats inoculés ne survivaient pas plus de 18j (12 à 18j sur 15 individus). Trente rats (répartis en deux groupes de 15 individus) recevaient à partir du 12^e jour du Δ^9 -THC (500 à 2500 μ g) ou du WIN 55,212-2 (50 à 250 μ g) directement au site d'inoculation à une dose proportionnelle à la taille et l'agressivité de la tumeur déterminées après visualisation par IRM. La survie des groupes traités est significativement augmentée ($P < 0,01$) pour 12 rats de groupe THC et 9 rats du groupe WIN, avec pour 3 rats du groupe THC et 5 rats du groupe WIN une rémission totale, avec visualisation d'images compatibles avec un tissu cicatriciel fibreux à l'IRM.

De même, pour exclure la participation d'un phénomène inflammatoire, l'administration de ces mêmes cannabinoïdes (THC 500 μ g, WIN 55,212-2 50 μ g) a prouvé son efficacité sur des tumeurs générées par inoculation sous-cutanée de cellules GC-C6 chez des souris immunitairement incompetentes. Pour prouver l'innocuité de ces administrations, cette équipe a par la suite administré par voie intracérébrale des doses allant jusqu'à 2500 μ g de THC et 250 μ g de WIN 55,212-2 pendant 7j à des rats, sans conséquence observable : aucun effet apoptotique observé sur les cerveaux sains, ni sur le tissu sain des rats avec gliome, aucune modification comportementale (coordination motrice, activité, prise de boisson et de nourriture), pas de modifications hématologiques ou biochimiques pendant les 7j du traitement ni pendant les 2 mois suivants.

Ce phénomène d'apoptose provoquée par l'administration de cannabinoïdes n'est pas prévenu par l'administration de rimonabant SR141716A (antagoniste CB1) ou de SR 144528 (antagoniste CB2) seuls, mais l'est par l'association des deux, suggérant un mécanisme médié par les deux récepteurs cannabinoïdes. On ne peut toutefois pas écarter l'existence et l'influence d'un autre récepteur sur des cellules très modifiées telles que des cellules tumorales. L'implication des récepteurs cannabinoïdes est renforcée par l'absence d'effets notables sur des cultures cellulaires de gliome dépourvues de récepteurs cannabinoïdes.

L'effet pro-apoptotique des cannabinoïdes est aussi médié par une action directe du céramide sur le fonctionnement des mitochondries, puisqu'il perturbe le fonctionnement de la chaîne respiratoire, stimule la production de radicaux oxygénés et conduit à une perméabilisation de la membrane externe et à une translocation possible du cytochrome c, concourant à

l'activation de la caspase 8, protéase impliquée dans le déroulement de l'apoptose. ^{Kogot-Levin & Saada 2014}

De plus, il est admis que des taux de céramide élevés sont inversement corrélés à la malignité des processus néoplasiques et à un pronostic moins favorable des astrocytomes humains. ^{Riboni 2002}

Ainsi, les effets antitumoraux des cannabinoïdes ont été mis en évidence sur des cellules de gliome ^{Galve-Roperh 2000}, mais aussi des cellules de carcinome mammaire et prostatique humain ^{Bifulco & Di Marzo 2002}, des carcinomes cutanés, pulmonaires, mammaires, utérins, prostatiques, ainsi que des gliomes, neuroblastomes et épithéliomes thyroïdiens ^{Guzman 2003}. Des dérivés quinones de THC, CBD et CBN ont montré une efficacité antitumorale sur divers types cellulaires tumoraux *in vitro* et *in vivo* ^{Kogan 2004}. Par contraste avec ces effets pro-apoptotiques, les cannabinoïdes paraissent montrer des propriétés anti-apoptotiques sur des cellules saines gliales ou astrogliales ^{Gomez del Pulgar 2002, Carracedo 2004}, et oligodendrogiales ^{Molina-Holgado 2002}. Cette protection serait médiée par une stimulation de la cascade PI3K/Akt, qui conduit à l'inhibition de la synthèse de facteurs pro-apoptotiques. ^{Gomez del Pulgar 2002, Molina-Holgado 2002}

Un autre intérêt des cannabinoïdes est leur capacité à inhiber la néovascularisation des tumeurs, effet prouvé sur les gliomes ^{Blazquez 2003}, et les carcinomes cutanés ^{Casanova 2003} après injection intratumorale.

Les cannabinoïdes paraissent avoir un effet antiprolifératif intéressant sélectif sur les cellules cancéreuses, grâce à leur action sur les récepteurs CB1 et CB2, action dont les mécanismes restent encore à préciser. Néanmoins les modalités de transduction sont variées et impliquent plusieurs voies de signalisation dont celles impliquant les protéines *ras/raf*, les céramides et plusieurs MAP kinases dont les ERK, p38 et p27 et les JNK.

Cependant, la plupart des études citées ci-dessus, n'offrent que des réponses partielles, ciblées sur un mécanisme, un type cellulaire, et de plus en conditions *in vitro* pour la plupart, malgré des résultats prometteurs obtenus *in vivo* ^{Galve-Roperh 2000}. Ainsi, de nouvelles études sont nécessaires pour préciser le rôle des cannabinoïdes (endogènes, puis exogènes) comme agents de régulation de la survie cellulaire, tant au sein de populations cellulaires saines que de cellules tumorales.

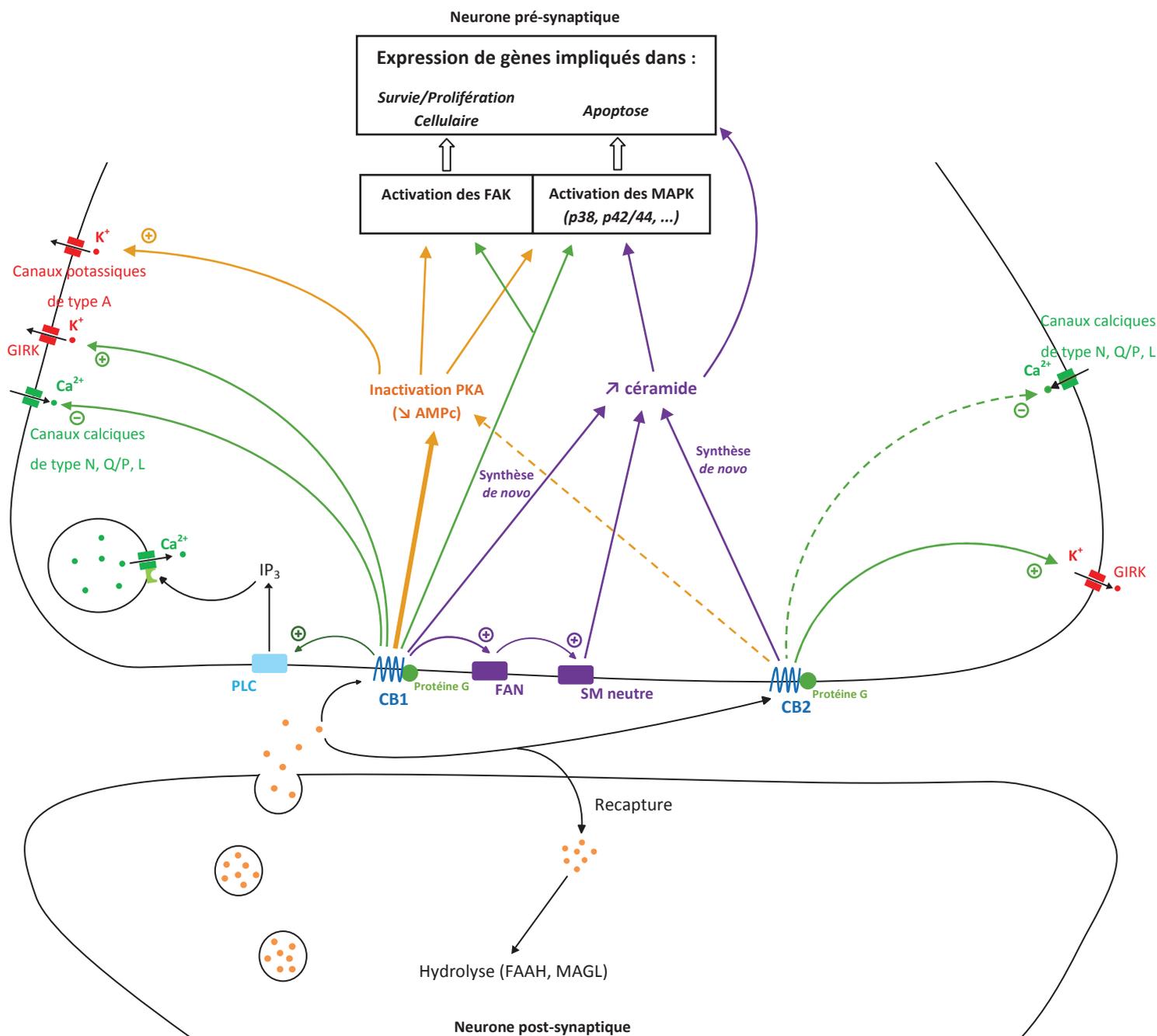


Fig. 20 – Voies de transduction impliquées dans l'action des cannabinoïdes sur les récepteurs CB1 et CB2.

PLC : PhosphoLipase C, **GIRK** : Canaux potassiques de rectification entrante, **IP₃** : Inositol Triphosphate, **AMPC** : Adénosine MonoPhosphate cyclique, **PKA** : Protéine Kinase AMPC-dépendante, **FAAH** : Fatty Acid Amide Hydrolase, **MAGL** : MonoAcylGlycérol Lipase, **SM** : SphingoMyélinase, **FAN** : Factor Associated with Neutral sphingomyelinase activation, **FAK** : Focal Adhesion Kinase, **MAPK** : Mitogen-Associated Protein Kinase.

3. La neurolocalisation des récepteurs cannabinoïdes

L'action des cannabinoïdes endogènes et exogènes est essentiellement médiée par leur liaison aux récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2, bien qu'une action sur d'autres récepteurs (récepteurs vanilloïdes par exemple) ait été mise en évidence.

a) Les récepteurs CB1

Les récepteurs CB1 sont très fortement exprimés au sein des cellules du système nerveux central aussi bien que périphérique, bien qu'ils aient pu être mis en évidence dans des localisations beaucoup plus variées, comme dans certains endothéliums, l'utérus, ou dans les spermatozoïdes.

i. Le cortex cérébral

Les récepteurs CB1 sont fortement présents dans certaines régions du cortex ^{Herkenham 1991, Tsou 1998, Mailleux et Vanderhaegen 1992, Matsuda 1993, Glass 1997, Egertova et Elphick 2000}, qui participent aux fonctions cognitives que l'on qualifie de supérieures, telles que le langage, l'intégration et le traitement des informations sensorielles et spatiales, et le contrôle du mouvement volontaire. Ils sont particulièrement nombreux dans le cortex frontal, impliqué dans le langage, le mouvement volontaire, et l'expression des émotions, le gyrus cingulaire qui participe à la gestion des émotions, la concentration et l'attention, la prise de décisions, le conditionnement, associé un stimulus positif ou négatif, mais aussi la gestion de la douleur et de sa mémorisation, et le cortex moteur et somatosensoriel secondaire, et en quantités plus limitées dans le cortex somatosensoriel primaire ^{Glass 1997}.

L'expression des récepteurs CB1 dans le cortex est importante dans les interneurons sécrétant de la cholécystokinine (CCK), ce qui pourrait expliquer certains effets des cannabinoïdes. En effet c'est un neuropeptide dont l'action provoque une sensation de satiété ^{Reidelberger 1994} et une diminution de l'ingestion alimentaire, parfois accompagnée de nausées (tout du moins lors d'administration IV ^{Greenough 1998}), ainsi que des manifestations d'anxiété ^{Greenough 1998, Hebb 2005}. Un rôle de la CCK dans la modulation de la réaction à la douleur est aussi suspecté, puisque la CCK diminue les effets antinociceptifs des opioïdes ^{Faris 1993} tandis que ses antagonistes (tels que le proglumide et le lorglumide) les renforcent ^{Hebb 2005, Wiesenfeld-Hallin 2002, Kellstein & Mayer 1991}.

Cependant, l'inverse n'est pas vrai : de nombreux neurones exprimant CB1 ne secrètent pas de CCK. ^{Marsicano & Lutz 1999}

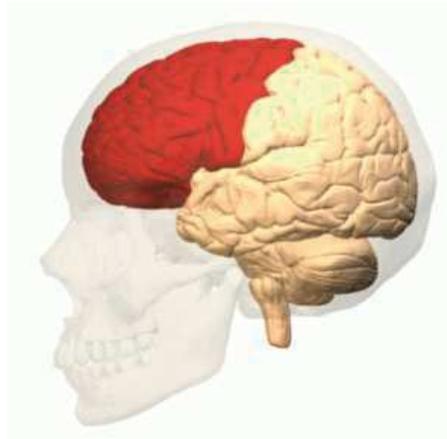


Fig. 21 – Le lobe frontal du cortex cérébral ^{Wikipedia - Frontal Lobe 2010}

ii. Le système limbique

Le système limbique est impliqué notamment dans les processus liés au comportement et aux émotions, ainsi que la formation de la mémoire à long terme.

L'hippocampe est une région du cerveau exprimant un grand nombre de récepteurs cannabinoïdes ^{Herkenham 1991, Jansen 1992} mais cette expression varie fortement entre les différents sous-types d'interneurones considérés. ^{Matsuda 1990, 1993, Mailleux & Vanderhaegen 1992}

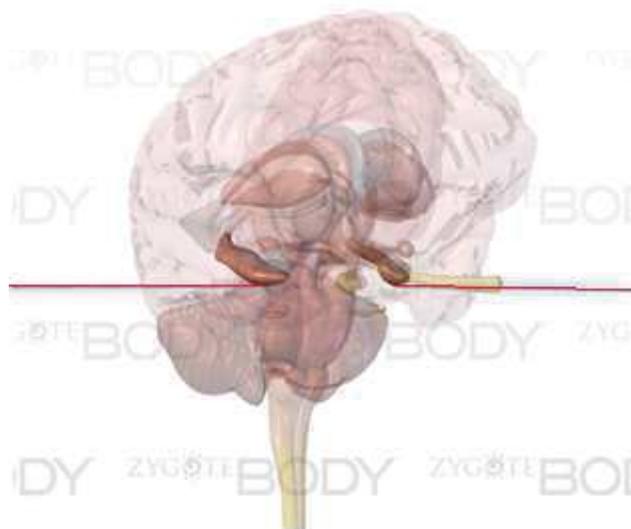


Fig. 22 – L'hippocampe ^{Zygote Body 2010}

En effet, des études immunocytochimiques ont donné des résultats compatibles avec une expression des récepteurs CB1 sur les axones des *basket cells* situées au voisinage des cellules pyramidales ^{Tsou 1998, 1999, Katona 1999, Egertova & Elphick 2000}

Les *basket cells* sont des interneurons inhibiteurs (neurons à GABA) que l'on retrouve notamment dans le cortex, l'hippocampe et le cervelet. ^{Wang 2002, Bryne 2013} Ces interneurons forment des boucles de régulation, avec les cellules pyramidales par exemple : une cellule pyramidale (des neurones excitateurs retrouvés en abondance dans le système nerveux central des mammifères) innerve via une synapse excitatrice une *basket cell*, qui à son tour forme une synapse inhibitrice avec la cellule pyramidale, formant ainsi une boucle de rétrocontrôle négatif permettant de limiter les dommages potentiels consécutifs à un emballement des stimulations excitatrices. ^{Cobb 1995, Bryne 2013}

L'expression des récepteurs CB1 dans l'hippocampe serait d'ailleurs limitée aux interneurons sécréteurs de CCK. ^{Tsou 1999, Katona 1999}

En effet, les études sont contradictoires sur l'expression des récepteurs CB1 par les cellules principales de l'hippocampe : des études par immunocytochimie et microscopie électronique n'ont pas montré la présence de récepteurs CB1 ^{Katona 1999, 2000, Hajos 2000, Chen 2003} tandis que des études par hybridation *in situ* ont mis en évidence une faible expression au niveau de la couche des cellules pyramidales. ^{Mailleux & Vanderhaegen 1992, Matsuda 1993, Marsicano & Lutz 1999}

Cependant, les agonistes et antagonistes des récepteurs CB1 (WIN 55,212-2 et le rimonabant SR141716A dans cet exemple) influencent la communication glutamatergique au sein des cellules pyramidales via un mécanisme indépendant des récepteurs CB1, puisque cet effet perdure chez des souris ayant subi un knock-out du gène codant pour les récepteurs CB1. Cet effet est donc possiblement médié par un autre récepteur aux cannabinoïdes ^{Hajos 2001, Hajos & Freund 2002}, comme un des récepteurs couplés aux protéines G GPR55, GPR118 ou GPR119 par exemple.

Néanmoins, une délétion du gène codant pour le récepteur CB1 ciblée sur les cellules pyramidales au sein de l'hippocampe annule la protection contre la neurotoxicité prodiguée par les agonistes CB1, dans un modèle de crises provoquées par l'administration d'acide kaïnique (KA). ^{Marsicano 2003}

L'amygdale est grandement impliquée dans les mécanismes de réponse à la peur et au danger, réponse aussi bien comportementale que physiologique. Des études suggèrent aussi un rôle de l'amygdale dans les mécanismes de récompense et ainsi dans le renforcement positif et la dépendance. ^{Murray 2009}

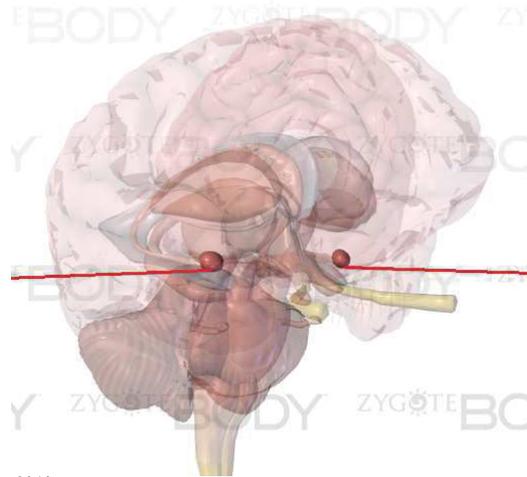


Fig. 23 – L'amygdale ^{Zygote Body 2010}

Les récepteurs CB1 dans l'amygdale sont principalement exprimés sur les boutons synaptiques des axones GABAergiques contenant de la CCK. ^{McDonald & Mascagni 2001} L'activation de ces récepteurs diminue entre autres la libération du GABA, limitant l'inhibition des cellules pyramidales glutamatergiques basolatérales. ^{Katona 2001} Ce constat associé aux preuves du rôle du système endocannabinoïde dans la modulation des réactions de peur médiées au niveau de l'amygdale ^{Marsicano 2002} participe à faire émerger un possible rôle des récepteurs CB1 de l'amygdale dans les phénomènes d'anxiété pouvant aller jusqu'à des épisodes de panique que l'on peut observer suite à la consommation de fortes quantités de cannabis.

Le système limbique est fonctionnellement relié et exerce une influence sur d'autres régions du cerveau, notamment le thalamus et l'hypothalamus, l'aire tegmentaire ventrale, le noyau accumbens, dans lesquelles des récepteurs cannabinoïdes sont aussi exprimés, bien que dans une moindre proportion.

Le **thalamus** a un rôle de relai entre les afférences sensorielles et les afférences motrices dont il assure l'intégration. Des études ont montré une faible expression des récepteurs CB1 dans le thalamus ^{Jansen 1992, Matsuda 1993, Glass 1997, Egertova & Elphick 2000}, notamment dans le noyau antérodorsal et le noyau réticulé ^{Herkenham 1991, Mailleux & Vanderhaegen 1992, Tsou 1998}.

L'hypothalamus assure, avec l'hypophyse à laquelle il est structurellement et fonctionnellement relié, la régulation de nombreuses fonctions telles que la thermorégulation,

les mécanismes de la faim, le contrôle du rythme circadien et des cycles de reproduction. Une expression modérée des récepteurs CB1 a pu être mise en évidence ^{Tsou 1998}, cohérente avec les effets orexigènes et hypothermisants connus des agonistes cannabinoïdes.

Dans l'hypothalamus, certaines données suggèrent un couplage plus important des récepteurs CB1 aux protéines G, malgré une expression relativement faible en comparaison à d'autres zones du cerveau. ^{Breivogel 1997}

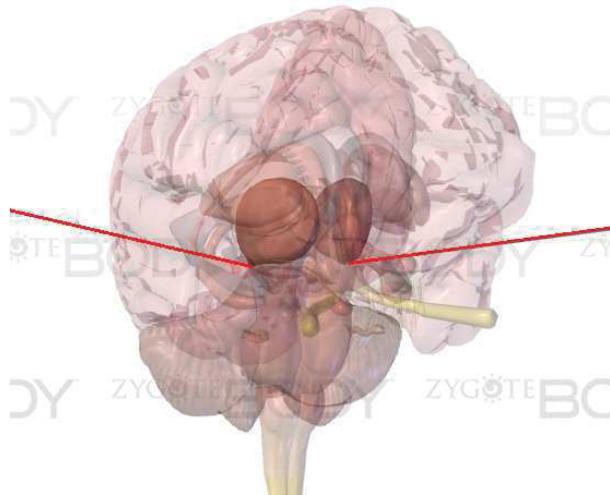


Fig. 24 – Le thalamus ^{Zygote Body 2010}

Le **noyau accumbens** et l'**aire tegmentaire ventrale** sont impliqués dans les circuits de la récompense, d'accoutumance/dépendance, ainsi que du plaisir et de la motivation, à travers l'activité de neurones dopaminergiques. Des afférences glutamatergiques (corticales notamment) se projettent sur le noyau accumbens et stimulent l'activité des neurones GABAergiques qui contrôlent la libération de dopamine par les neurones de l'aire tegmentaire ventrale. Les récepteurs CB1 sont exprimés au niveau de ces afférences glutamatergiques ^{Robbe 2001} ainsi que par les neurones GABAergiques du noyau accumbens se projetant sur l'aire tegmentaire ventrale ^{Szabo 2002}, mais n'ont pas été mis en évidence au sein des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentaire se projetant entre-autres sur le noyau accumbens ^{Herkenham 1991, Tsou 1998}. La libération de dopamine par les neurones tegmentaires au niveau du noyau accumbens ^{Tanda 1997} serait ainsi une conséquence directe et indirecte de l'activation des récepteurs cannabinoïdes CB1 : à travers la modulation de l'activité glutamatergique et GABAergique au niveau du noyau accumbens, les agonistes CB1 diminueraient l'activité des neurones à GABA, levant ainsi l'inhibition exercée sur les neurones dopaminergiques tegmentaires ^{Szabo 1999, 2002}, participant ainsi à la sensation de plaisir et le renforcement positif provoqués par la consommation de cannabis. ^{Riegal 2003}

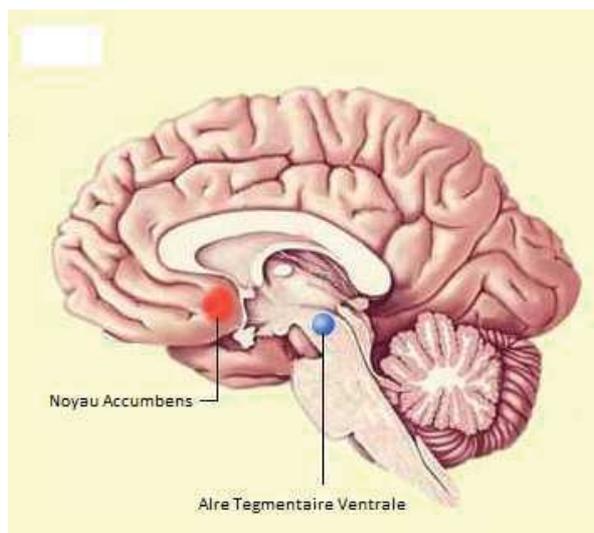


Fig. 25 – Le noyau accumbens et l’aire tegmentaire ventrale Denis Paquet (2002) *Le cerveau à tous les niveaux!* LES CENTRES DU PLAISIR

iii. Les ganglions de la base et la substantia nigra

La substantia nigra est constituée de deux parties, la pars reticulata (SNr) et la pars compacta (SNc).

La **pars reticulata** possède une activité tonique inhibitrice (neurones à GABA), inhibant l’activité inhibitrice sur le mouvement des ganglions de la base, avec des boucles de down-régulation via les afférences glutamatergiques du noyau-sous-thalamique. La SNr a aussi un effet inhibiteur sur l’activité dopaminergique de la SNc.

La **pars compacta** possède un rôle majeur dans le contrôle moteur via les neurones dopaminergiques nigraux. Une étude montre que la destruction de la SNc chez des rats induit une augmentation chronique significative de l’activité motrice ^{Hodge & Butcher 1980}.

Cependant, le contrôle sur le mouvement exercé par la substantia nigra est indirect : la pars compacta produit des efférences excitatrices sur le striatum. Ce noyau contrôle, par des afférences GABAergiques (donc inhibitrices) le pallidus qui a un tonus de base inhibiteur sur le noyau sous-thalamique à l’origine de la motricité volontaire (initiation du mouvement) par les voies thalamocorticales.

Ainsi l’activation de neurones du pallidus a un effet inhibiteur, alors que le striatum a un effet de désinhibition sur le noyau sous-thalamique.

Une expression notable des récepteurs CB1 a pu être mise en évidence par autoradiographie dans les ganglions de la base, de même que dans la substantia nigra ^{Herkenham}

¹⁹⁹¹, mais par hybridation *in situ*, l'expression paraît plus précisément localisée sur les *medium spiny neurons*, neurones GABAergiques du striatum, qui projettent entre autres sur la substantia nigra ^{Matsuda 1993, Julian 2003}, et on retrouve finalement peu d'ARNm codant pour les récepteurs CB1 dans les neurones du pallidum et de la substantia nigra ^{Matsuda 1993, Julian 2003}. Dans ces deux structures les récepteurs CB1 mis en évidence par autoradiographie sont localisés sur les boutons synaptiques des axones qui projettent sur ces structures plutôt que sur les neurones qui les constituent. ^{Tsou 1998, Egertova & Elphick 2000}

L'expression des récepteurs CB1 est très importante au niveau de la pars reticulata, tandis qu'elle est négligeable au niveau de la pars compacta et absente des neurones dopaminergiques nigraux ^{Matsuda 1993, Julian 2003}. Il a été prouvé que les neurones glutamatergiques du noyau sous-thalamique projetant sur la substantia nigra possèdent eux aussi des récepteurs CB1 ^{Mailleux & Vanderhaegen 1992, Sanudo-Pena et Walker 97, Sanudo-Pena 99b}.

En conséquence, l'utilisation d'agonistes CB1 entraîne la levée des boucles d'inhibition exercées par les neurones de la SNr sur les neurones des ganglions de la base et les neurones de la SNc, et par les neurones du striatum sur le pallidus et indirectement sur les neurones du noyau sous-thalamique.

Ainsi, la désinhibition de la SNc et le renforcement du tonus inhibiteur du pallidus et des ganglions de la base provoqués par des agonistes CB1 conduisent à une baisse de motricité, supposition cohérente avec les effets myorelaxants et d'hypomotricité connus des cannabinoïdes.

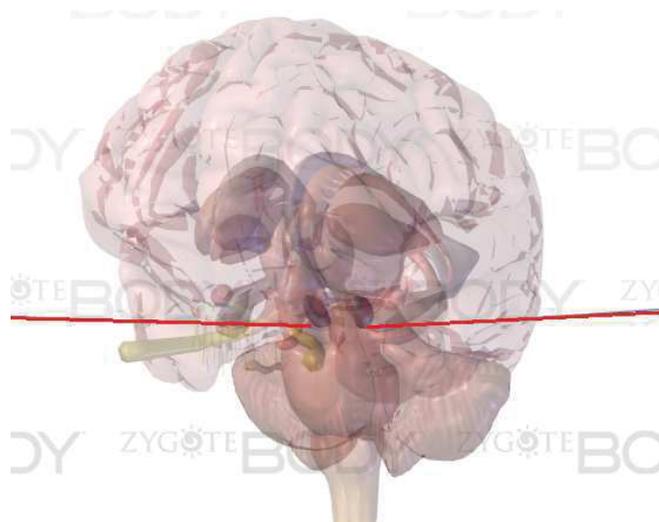


Fig. 26 – La substantia nigra ^{Zygoté Body 2010}

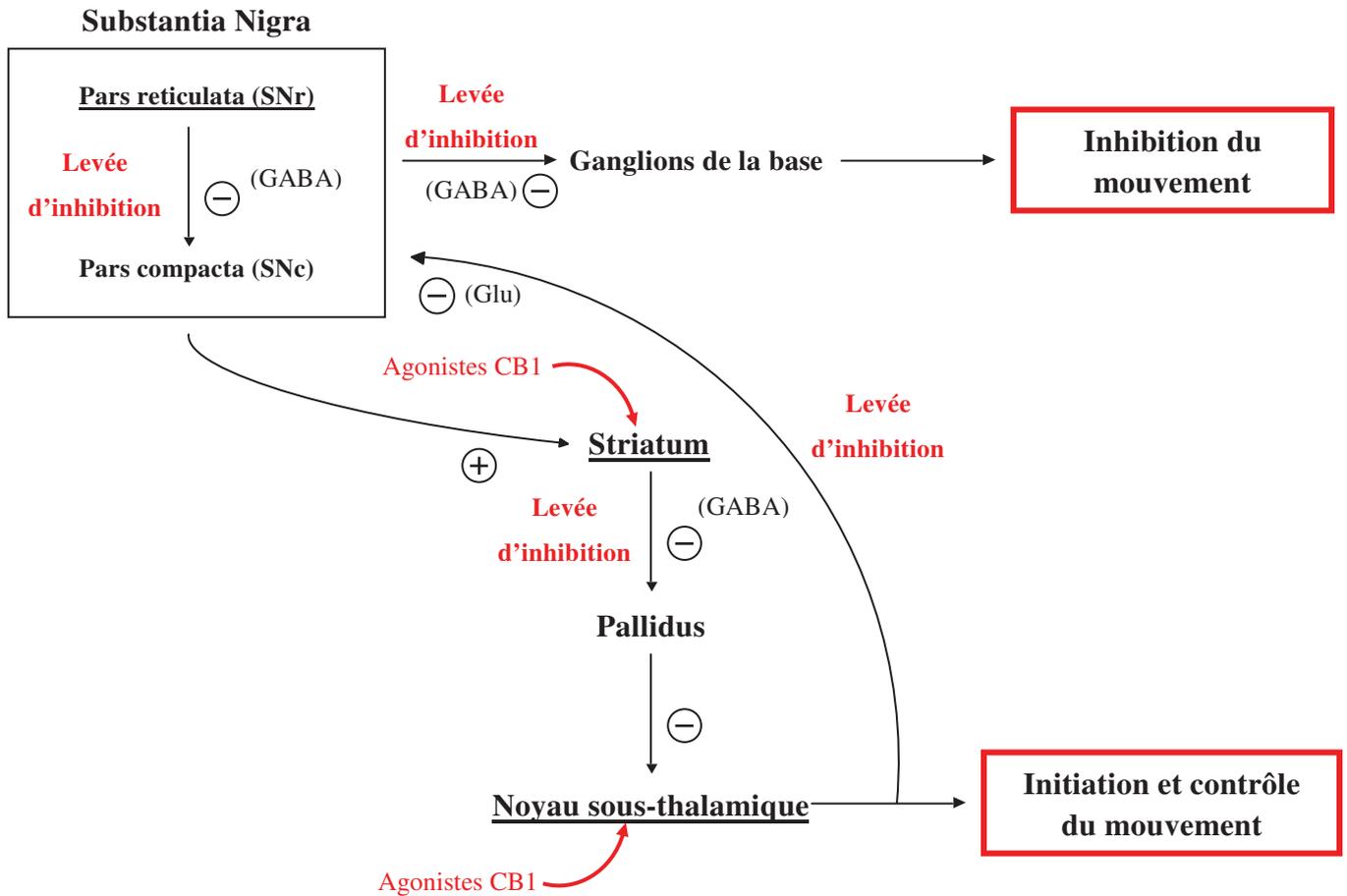


Fig. 27 – Régulation de la motricité volontaire par la Substantia Nigra. Effets des agonistes CB1 (en rouge). Présence de récepteurs CB1 dans les noyaux soulignés.

Glu : glutamate, GABA : Acide Gamma Amino Butyrique

iv. La Substance Grise Périaqueducale et les circuits de la douleur

La substance grise périaqueducale (SGP) joue un rôle majeur dans la modulation de la perception douloureuse, à travers la production et la libération d'enképhaline.

Une stimulation de la SGP entraîne une libération d'enképhaline par les noyaux du raphé, entraînant la libération de sérotonine par ces neurones au niveau de la corne dorsale de la moëlle spinale, ce qui stimule des interneurons inhibiteurs GABAergiques et enképhalinerigiques, et bloque ainsi la transmission du message nerveux nociceptif par les fibres nerveuses A δ et C. ^{Basbaum & Fields 1978}

Ainsi, l'expression modérée des récepteurs CB1 par les neurones GABAergiques afférents à la SGP explique l'action analgésique centrale des agonistes CB1.

v. La moëlle allongée

Contrairement aux récepteurs opioïdes, l'expression des récepteurs CB1 est globalement assez faible dans la moëlle allongée, notamment dans les centres respiratoires Herkenham 1991, Tsou 1998, ce qui est cohérent avec la faible létalité observée lors de la consommation de fortes doses de phytocannabinoïdes (cannabis) Robson 2001. Cependant, une plus forte expression est à souligner dans les noyaux associés au vomissement Van Sickle 2001. Ainsi on trouve des récepteurs CB1 en quantités non négligeables dans l'area postrema, le noyau du tractus solitaire et le noyau moteur dorsal du nerf vague, ce qui pourrait expliquer la puissante action antiémétique des cannabinoïdes Van Sickle 2001, 2003.

vi. Dans le cervelet

Le cervelet n'est pas à l'origine des mouvements, mais participe à la coordination et la synchronisation des mouvements, après intégration des différentes afférences sensorielles et motrices.

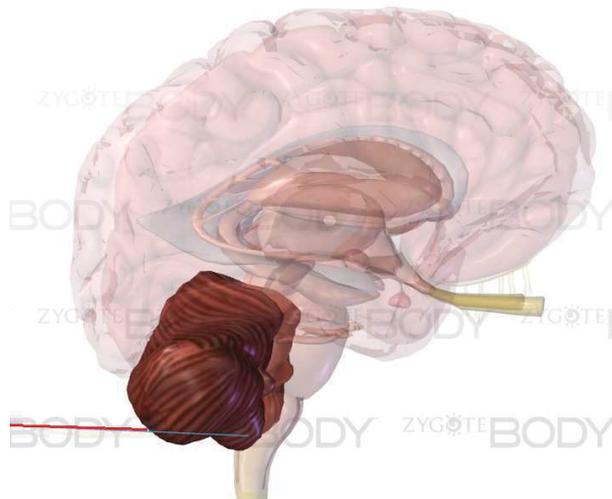


Fig. 28 – Le cervelet Zygote Body 2010

Certaines études par autoradiographie ou immunohistochimie ont montré une expression des récepteurs CB1 dans la couche moléculaire, tandis que des études par hybridation *in situ* ont montré une expression au niveau de la couche des cellules granulaires Matsuda 1990, Herkenham 1991, Glass 1997, Tsou 1998, Egertova & Elphick 2000. Cependant, peu de résultats sont en faveur d'une expression par les cellules de Purkinje. Matsuda 1990

Ces résultats et ceux obtenus par des études fonctionnelles indiquent une expression par les fibres ascendantes (climbing fibers) et les fibres parallèles, ainsi que par les basket-cells, notamment au niveau des synapses avec les cellules de Purkinje, qui pourrait rendre compte des effets négatifs sur la coordination motrice des agonistes CB1.

D'autres études ont montré que les afférences glutamatergiques et GABAergiques sur les cellules de Purkinje sont sujettes à un contrôle par les cannabinoïdes ^{Kreitzer & Regehr 2001, Maejima 2001, Diana 2003, Kreitzer 2002, Brenowitz & Regehr 2003}. Malgré une action majoritairement via des récepteurs CB1 pré-synaptiques, une expression somatique des récepteurs CB1 par des cellules de Purkinje a aussi été mise en évidence ^{Kreitzer 2002}, ainsi la libération d'endocannabinoïdes par les cellules de Purkinje provoque une diminution de la transmission par les basket-cells, à travers l'activation de canaux potassiques somatiques.

vii. Dans la moelle spinale

Puisque l'efficacité analgésique des agonistes CB1 par voie intrathécale a été prouvée dans de nombreux modèles de douleur, il n'est pas étonnant de trouver des récepteurs CB1 dans des régions de la moëlle spinale impliquées dans le traitement de la douleur, comme la corne dorsale, la lamina X¹ et le funiculus dorsolatéral ^{Farquhar-Smith 2000, Sanudo-Pena 1999a, Dogrul 2003}. L'expression des récepteurs a été prouvée dans les cellules du ganglion de la racine dorsale ^{Hohmann 1999, Bridges 2003, Hohmann & Herkenham 1999b}.

Ainsi, les cannabinoïdes inhibent la libération de glutamate par les afférences de la lame I de la corne dorsale et la portion interne de la lame II ^{Farquhar-Smith 2000}, de manière CB1-dépendante car inhibée par le rimonabant ^{Jennings 2001, Morisset & Urban 2001}.

Les récepteurs CB1 seraient exprimés principalement par les interneurons médullaires ^{Farquhar-Smith 2000}. Une étude a montré une diminution de 50% de cette expression après rhizotomie dorsale. On peut en déduire que 50% de ces récepteurs sont exprimés sur les afférences primaires, et les 50% restants sur les interneurons et les voies descendantes. ^{Hohmann 1999}

viii. Dans le système nerveux périphérique

L'expression périphérique des récepteurs CB1 dans le système nerveux périphérique a été prouvée par de nombreuses études : ainsi la ligature du nerf sciatique provoque l'accumulation des récepteurs CB1 proximale à la ligature. On peut donc supposer un transport de ces récepteurs après leur synthèse vers les extrémités distales ^{Hohmann & Herkenham 1999a}

¹ Les lames (I à X) sont des portions de la substance grise médullaire, définies par Bror Rexed dans les années 1950

De même des doses très inférieures aux doses efficaces par voie systémique, administrées de manière périphérique ont un effet analgésique, suggérant aussi la présence de ces récepteurs ailleurs que dans le système nerveux central. ^{Caligliano 1998}

Néanmoins, la localisation exacte des ces récepteurs reste encore peu étudiée et donc inconnue.

ix. Dans le système nerveux entérique

L'expression des récepteurs CB1 a été prouvée dans le système nerveux entérique ^{Pertwee 2001, Pinto 2002}, et est cohérente avec le constat selon les effets inhibiteurs des cannabinoïdes sur la motilité intestinale ^{Shook & Burks 1989, Izzo 1999}.

Une étude basée sur des iléum de cochon d'inde a montré que les récepteurs CB1 sont essentiellement localisés au niveau des motoneurones cholinergiques myentériques ^{Coutts 2002}. On peut en déduire que leur activation entraîne l'inhibition de la sécrétion d'acétylcholine par ces neurones, et donc une diminution de la contraction des fibres musculaires longitudinales.

D'autres neurones tels que les neurones submucosaux cholinergiques et non cholinergiques expriment également des récepteurs CB1. La diminution du péristaltisme intestinal liée à l'administration d'agonistes CB1 impliquerait également ce type de neurones ^{Adami 2002, Izzo 1998, MacNaughton 2004, Tyler 2000}.

Des récepteurs CB1 ont aussi été mis en évidence sur certaines afférences vagues, où leur expression diminuée lors de l'ingestion alimentaire et par la CCK sécrétée durant l'avancée du bol alimentaire dans le tractus intestinal est compatible avec l'accélération de la motricité intestinale requise au cours de la digestion des aliments ^{Burdyga 2004}.

La vasodilatation induite par les cannabinoïdes a été prouvée sur des artéριοles mésentériques de souris, et bien que partiellement liée à l'activation des récepteurs CB1, elle est conservée chez des souris ayant subi un knock-out pour les gènes codant pour les récepteurs CB1 et CB2. Il apparaît donc qu'un autre mécanisme médié par un troisième récepteur aux cannabinoïdes existe. ^{Jarai 1999}

b) Les récepteurs CB2

Les récepteurs CB2 ont été découverts et isolés plus tardivement. Leur expression a longtemps été considérée comme limitée à des cellules du système immunitaire, mais plus récemment des études ont mis en évidence une expression de ces récepteurs au sein de populations de microglies en conditions inflammatoires.

i. La répartition des récepteurs CB2 dans l'encéphale et les organes lymphoïdes

On a longtemps pensé que l'expression des récepteurs CB2 était limitée aux cellules du système immunitaire et aux organes lymphoïdes : macrophages spléniques, lymphocytes B, T, et natural killers (NK), neutrophiles. ^{Galiègue 1995} Plus récemment, des études ont montré leur expression *in vitro* sur des cultures cellulaires de microglies de rat ^{Facchinetti 2003}, de souris ^{Walter 2003}, et humaines ^{Klegeris 2003}, ainsi que sur différentes lignées de cellules gliales en culture *in vitro* ^{Walter 2003, Klegeris 2003, Carrier 2004}. Cependant on ne peut pas exclure que l'expression des CB2_R mise en évidence sur ces cultures cellulaires soit liée à l'excitotoxicité induite par les conditions expérimentales et la manipulation des cellules. ^{Carrier 2004}

D'après certaines études, seuls certains types de microglies expriment CB2 dans le SNC humain. Des études par immunohistochimie ont montré que les seules cellules gliales exprimant CB2 sont les macrophages périvasculaires dans le cerveau sain, et les microglies activées lors d'atteintes neuroinflammatoires. En effet, l'expression des récepteurs CB2 est particulièrement forte à proximité des zones inflammatoires que l'on retrouve dans certaines formes de neurodégénération, telles que les plaques beta-amyloïde de la maladie d'Alzheimer ou les infiltrats lymphoïdes que l'on retrouve dans l'encéphalite induite par l'infection clinique par le virus de l'immunodéficience simienne (SIVE) ^{Benito 2003, 2005}.

On peut donc suspecter l'implication des récepteurs CB2 dans des processus neuroinflammatoires, bien que leur rôle précis soit encore à préciser : suite à l'activation de ces récepteurs, des effets pro-inflammatoires comme anti-inflammatoires ont été décrits, avec une influence significative sur la sécrétion de médiateurs inflammatoires ^{Klegeris 2003}, ainsi que sur la prolifération ^{Carrier 2004}, et la migration cellulaire ^{Walter 2003}.

ii. Dans la moëlle spinale

Les agonistes CB2 ont prouvé leur effet analgésique dans des modèles de douleur neuropathique et inflammatoire ^{Ibrahim 2003, Nackley 2003, Hohmann 2004}, malgré peu de preuves d'une

expression des récepteurs CB2 dans la moëlle spinale saine ^{Buckley 1998}. Cependant, de même que dans les populations microgliales, cette expression est stimulée par des lésions nerveuses et le développement d'un état neuropathique. ^{Zhang 2003}

Néanmoins, cette expression n'est pas stimulée dans des modèles de douleur inflammatoire, malgré l'efficacité des agonistes CB2 comme analgésiques dans ces modèles. On peut ainsi suspecter une implication majeure des récepteurs CB2 périphériques lors d'états inflammatoires, au détriment des récepteurs CB2 médullaires.

Le tableau 2 présente les principaux sites d'expression des récepteurs CB1 et CB2 ainsi que les effets correspondants reliés à des stimulations agonistes.

CB1		Effets d'une stimulation agoniste
Cortex cérébral frontal		Altération du langage, de la motricité volontaire, des émotions et de l'ingestion alimentaire
Système limbique	<i>Hippocampe (basket cells)</i>	Régulation négative des stimulations excitatrices
	<i>Amygdale</i>	Régulation positive des stimulations excitatrices, anxiété, renforcement positif
	<i>Thalamus</i>	
	<i>Hypothalamus</i>	Hypothermie, effets orexigènes
	<i>Noyau Accumbens / Aire Tegmentaire Ventrale</i>	Sensation de plaisir, renforcement positif
Ganglions de la base et substantia nigra		Hypomotricité, myorelaxation
Substance Grise Périaqueducale		Analgésie
Moelle allongée (centres du vomissement)		Effets antiémétiques
Cervelet		Incoordination motrice
Moelle spinale		Analgésie
Système nerveux périphérique		Analgésie
Système nerveux entérique		Diminution de la motilité intestinale

CB2		Effets d'une stimulation agoniste
Cellules inflammatoires	Microglies de l'encéphale	Lien avec les états inflammatoires et dégénératifs
Moelle spinale		

Tab. 2 – Neurolocalisation des récepteurs cannabinoïdes et effets biologiques de stimulations agonistes

Partie 3 : Pharmacologie des cannabinoïdes et applications cliniques potentielles

1. La pharmacologie des cannabinoïdes

Les cannabinoïdes sont des composés extrêmement lipophiles, ce qui a des implications notables sur leur pharmacologie, notamment sur la phase d'absorption, et les applications médicales que l'on peut en tirer. Un important stockage dans le tissu adipeux avec un relargage progressif est aussi à prendre en compte lors d'utilisation au long terme.

a) L'absorption des cannabinoïdes

i. Le cannabis inhalé

La voie inhalée est la voie très majoritairement utilisée chez l'Homme, puisque c'est celle qui permet une absorption rapide et efficace, qui induit une exposition presque immédiate du système nerveux central aux cannabinoïdes ^{Benowitz 1990}.

En effet, la structure histologique des alvéoles pulmonaires et de la barrière alvéolo-capillaire, optimisée pour favoriser l'hématose, permet de fait une excellente diffusion des xénobiotiques administrés par voie inhalée : en plus de la structure très allongée des pneumocytes, la membrane basale de ces derniers se confond avec celle des capillaires sanguins, diminuant encore l'épaisseur de la barrière. ^{Bourgès-Abella 2008} Ainsi, l'épaisseur à traverser entre l'alvéole et les capillaires sanguins varie de 0,5 à 2 μm , quand, à titre de comparaison, le diamètre des capillaires sanguins est généralement de l'ordre de 5 à 10 μm . (Fig. 29)

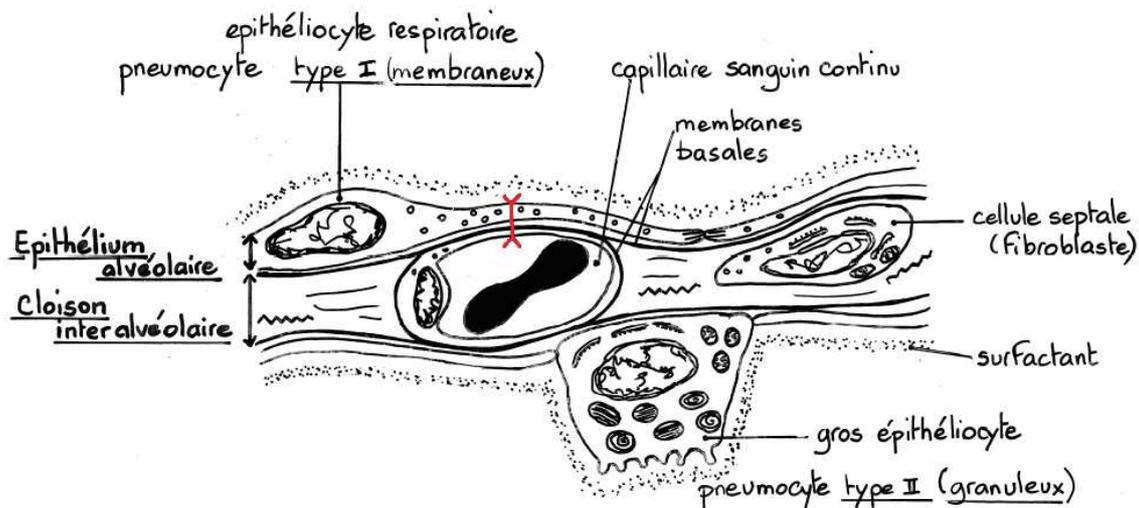


Fig. 29 – Structure histologique de la barrière alvéolocapillaire. D'après N. Bourgès-Abella « Le lobule pulmonaire », cours magistral d'histologie, 2008

Ainsi le pic plasmatique est inférieur à celui obtenu par voie intraveineuse mais le profil des concentrations plasmatiques est similaire. ^{Ohlsson 1980, 1982}

La biodisponibilité est généralement très bonne mais extrêmement variable selon les individus : ainsi les études montrent une biodisponibilité allant de 2 à 56% ^{Ajurell & Leander 1971, Agurell 1986, Huestis 1992} dépendant du nombre d'inhalations, de leur durée, de leur espacement, de leur volume et du temps passé à retenir la fumée dans les poumons (*hold time*) ^{Ohlsson 1982, Azorloza 1992, Heisman 1989, Peres-reyes 1990}. Ainsi, la biodisponibilité observée est significativement supérieure chez un consommateur régulier comparativement à un consommateur occasionnel (respectivement $23 \pm 16\%$ et $10 \pm 7\%$ dans l'étude de J-E Lindgren ^{Lindgren 1981}).

De même, de nombreux paramètres indépendants du consommateur, tels que la dégradation des cannabinoïdes par pyrolyse, les pertes dans la fumée expirée et dans celle dégagée par la cigarette lors de l'inhalation, influencent grandement la quantité de THC absorbée en comparaison de la quantité initialement présente dans la cigarette.

Une étude de Marilyn A. Huestis étudiant la phase d'absorption du THC chez 6 hommes consommateurs de marijuana après consommation d'une cigarette contenant 1,75% ou 3,55% de THC, ou un placebo n'en contenant pas, selon un protocole contrôlé par ordinateur : 2 secondes d'inhalation, 10 secondes de *hold time*, et un temps de 72 secondes entre deux inhalations, pour un total de 8 inhalations sur une période de 11,2 minutes, et des prises de sang régulières via un cathéter veineux et une pompe, ainsi qu'un suivi de plusieurs variables physiologiques (fréquence cardiaque, température, pression artérielle) a montré que le THC était déjà détectable dès la première inhalation dans le sang des individus des deux groupes consommant les cigarettes contenant du THC, confirmant l'absorption très rapide de ce composé, avec des pics plasmatiques 9 minutes après avec des concentrations de 84,3 µg/L [50-129] et de 162,2 µg/L [76-267] respectivement en fonction de la quantité initiale contenue dans la cigarette (Fig. 30). La différence entre les deux groupes exposés au THC est statistiquement significative. On peut constater une grande variabilité interindividuelle de ces concentrations, imputable à des différences dans le volume inhalé, paramètre non contrôlé dans cette étude ^{Huestis 1992b}. Cette variabilité est observée lors d'études sur la consommation des drogues inhalées dont la nicotine. En outre, il apparaît que les consommateurs dépendants appliquent un volume d'inhalation décroissant entre le début et la fin de la consommation d'une cigarette.

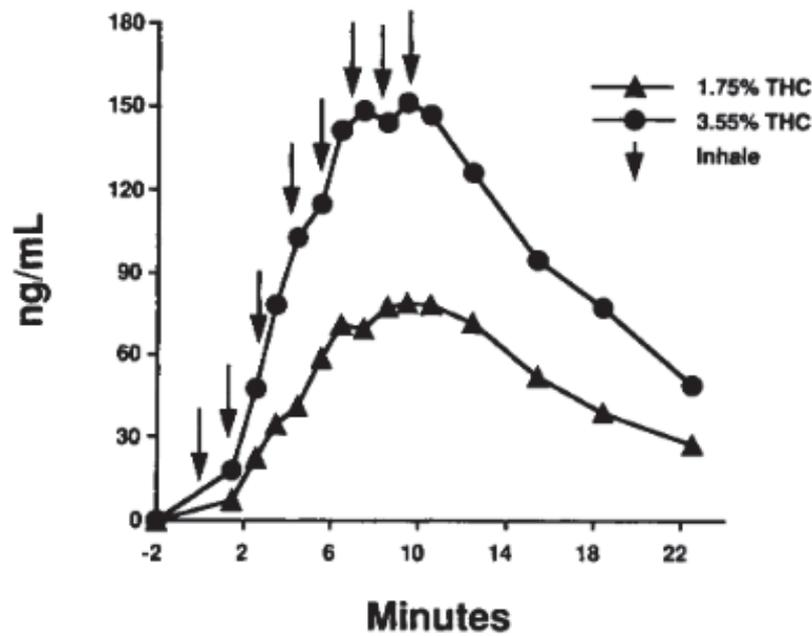


Fig. 30 – Concentrations plasmatiques moyennes en Δ^9 -THC pendant la consommation d'une cigarette contenant de la marijuana à 1,75% et 3,55% de THC. Les courbes représentent les concentrations moyennes des 6 sujets. Le THC n'était pas détectable dans le sang des individus fumant les cigarettes placebo. Chaque inhalation, dont le début est indiqué par une flèche sur le graphique, consistait en 2 secondes d'inhalation, 10 secondes de *hold time*, et 72 secondes d'expiration et de pause. Du sang était collecté en continu par une pompe à prélèvement et analysé par chromatographie en phase gazeuse et spectrométrie de masse. ^{Huestis 1992b}

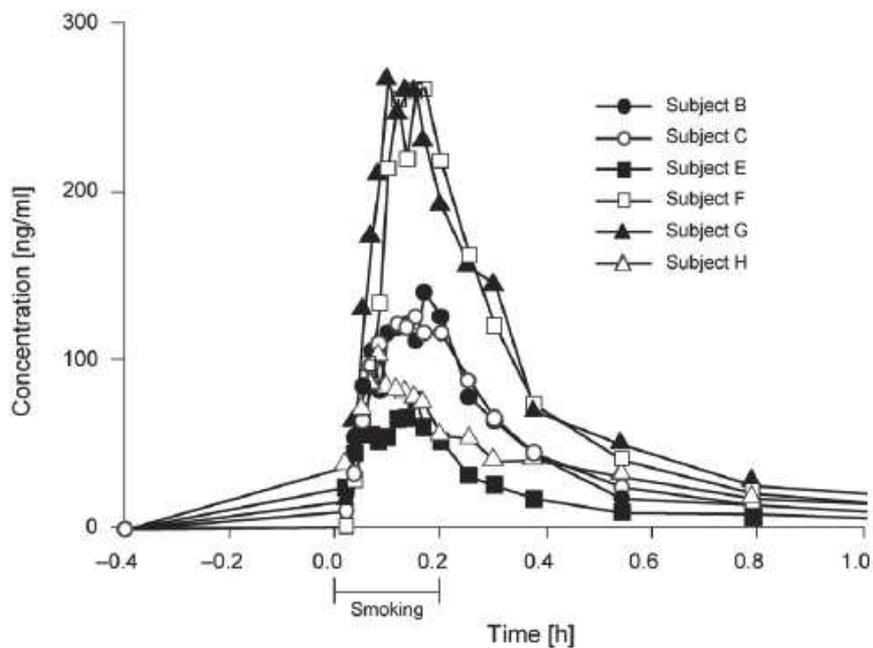


Fig. 31 – Courbes représentant l'évolution de la concentration plasmatique en THC en fonction du temps pour 6 individus après consommation d'une cigarette contenant 3,55% de THC. ^{Huestis 2007} (d'après Huestis 1992a)

Après le pic plasmatique les concentrations diminuent rapidement. Ainsi, 15 et 30 minutes après la fin de la consommation de la cigarette, les concentrations plasmatiques sont respectivement de 60% et 20% de celles atteintes lors du pic, pour être inférieures ou égales à 5µg/L après 2h.

Une augmentation significative de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, ainsi qu'une hypothermie elle aussi significative ont été mises en évidence pendant plusieurs heures après la consommation.

Ces profils pharmacocinétiques et ces effets secondaires (la tachycardie induite tout du moins) sont cohérents avec les observations d'autres études ^{Perez-Reyes 1982}, et se retrouvent avec d'autres voies d'administration comme la voie orale ^{Perez-Reyes 1973}.

Cette variabilité importante dans les concentrations plasmatiques se retrouve dans toutes les études qui se sont intéressées à la pharmacologie du cannabis fumé : ainsi une étude sur 6 individus a montré des concentrations plasmatiques après une cigarette contenant 1% de THC allant de 45,6 µg/L à 187,8 µg/L ^{Perez-Reyes 1981}.

Quelque soit le protocole d'inhalation adopté, les études réalisées soulignent la grande variabilité des réponses plasmatiques individuelles.

Ainsi le THC contenu dans une cigarette est détectable dans le sang dès la première inhalation, ce qui explique en grande partie la popularité de la voie inhalée, puisque c'est celle qui permet la meilleure titration des effets et la meilleure biodisponibilité, malgré une variabilité inter-individuelle très importante.

Cependant, la consommation de cannabis dans une cigarette présente tous les effets négatifs connus de la combustion et l'inhalation de fumée. Mais récemment, de nouveaux modes de consommation, avec l'aide de vaporisateurs permettant de chauffer les produits sans les brûler, se démocratisent, paraissant être une alternative plus saine à la combustion. ^{Gieringer 2004}

Malheureusement, l'administration inhalée des cannabinoïdes, bien que représentant le mode de consommation le plus plébiscité chez l'Homme, est peu transposable en médecine vétérinaire.

ii. La voie orale

La voie orale est le mode d'administration le plus répandu et le plus facile à mettre en œuvre par les propriétaires d'animaux parmi les traitements vétérinaires. Cependant, nous

allons voir qu'elle est finalement peu pertinente, ou en tout cas très perfectible dans le cas des cannabinoïdes.

Les cannabinoïdes sont des composés extrêmement lipophiles : ainsi le THC a un coefficient de partage octanol/eau compris entre 6000 et 9.10^6 selon la méthode utilisée ^{Harder & Rietbrock 1997}. L'absorption par voie orale est donc beaucoup plus lente que par voie inhalée, et induit un risque plus important de surdosage chez l'Homme, par consommation de quantités mal estimées ou volontairement importantes.

Cette absorption ralentie et la lipophilie de ces composés sont à l'origine d'un pic plasmatique beaucoup plus faible (donc une biodisponibilité plus basse) et retardé (plusieurs heures après la prise, contre quelques secondes après la première bouffée par voie inhalée) ^{Law 1984, Ohlsson 1980, McGilveray 2005}. Cependant l'absorption est extrêmement variable selon de nombreux paramètres comme la prise avec un repas ou à jeûn, une vitesse variable de métabolisation et d'excrétion, le substrat utilisé... ^{Perez-Reyes 1973}

Dans l'étude de Mario Perez-Reyes ont été comparés différents paramètres pharmacologiques après administration d'une dose de 35 mg de THC dans différents substrats chez 40 hommes consommateurs de marijuana : capsules en gélatine contenant de l'éthanol, de l'huile de sésame, une émulsion avec du glycocholate de sodium, du glycocholate de sodium et de l'éthanol, ou une émulsion avec du Tween-80 (ou polysorbate 80, un agent tensioactif utilisé dans l'industrie agro-alimentaire comme émulsifiant). Certains composés (ici le glycocholate de sodium et l'huile de sésame) permettent d'obtenir un pic plasmatique plus important et plus précoce. ^{Perez-Reyes 1973}

La voie orale implique aussi, contrairement à la voie inhalée, un métabolisme de premier passage hépatique, avec une oxydation du THC, générant le 11-OH-THC (parfois considéré comme plus psychoactif que le THC) puis le 11-nor-9-carboxy-THC ou THC-COOH, inactif. Le cycle entéro-hépatique et l'excrétion de ces métabolites dans la bile sont à l'origine d'un nouveau pic plasmatique jusqu'à 8h après ingestion.

La biodisponibilité par voie orale est très inférieure à celle par voie inhalée, ainsi Ohlsson trouve une biodisponibilité de $6 \pm 3\%$ [4-12] (contre $18 \pm 6\%$ [8-24] par voie inhalée), pour un pic plasmatique compris entre 4 et 11 $\mu\text{g/L}$, très inférieur aux valeurs obtenues par voie inhalée, et atteint entre 60 et 90 min après ingestion pour la plupart des individus, deux individus ayant tout de même présenté un pic plasmatique entre 240 et 300 minutes. ^{Ohlsson 1980}. J.A. Lile a obtenu des résultats similaires, et a mis en évidence une variabilité encore une fois très importante entre les individus, et plus marquée à des doses supra-thérapeutiques : les pics plasmatiques, caractérisés par la concentration maximale

plasmatique C_{\max} après ingestion de 90 mg de THC étaient compris entre 9,0 et 127,1 $\mu\text{g/L}$, avec un T_{\max} (soit le temps d'obtention de C_{\max} après administration) compris entre 1 et 12h pour des doses de 75 et 90 mg. ^{Lile 2013}

Cette faible biodisponibilité par voie orale est probablement consécutive à la destruction d'une partie des cannabinoïdes dans l'environnement acide de l'estomac, ainsi qu'au premier passage hépatique et la métabolisation du THC préalable à la distribution vers le SNC lors de consommation orale.

Les effets « ressentis » sont identiques mais à des degrés différents selon la voie d'administration : ainsi pour les sujets ayant consommé du cannabis par voie inhalée, la sensation d'intoxication était considérée comme forte pour des concentrations plasmatiques supérieures à 9 $\mu\text{g/L}$, contre 2 à 4 $\mu\text{g/L}$ après consommation par voie orale. Cela serait lié à la métabolisation plus importante du THC en 11-OH-THC par le foie, composé qui serait plus psychoactif que le THC, avec des effets estimés comme environ 20% plus intenses dans une étude de L.E. Hollister ^{Hollister 1974}.

Aux Etats-Unis, une formulation orale de THC synthétique (le dronabinol) sous forme de gélules est disponible comme antiémétique et orexigène et utilisé notamment dans le cadre de protocoles de chimiothérapie et du syndrome de dépérissement (ou *wasting-syndrome*) associé au SIDA.

La voie orale entraîne donc un délai prolongé d'apparition des effets recherchés comme indésirables, une C_{\max} diminuée et retardée, avec le plus souvent l'apparition de 2 pics plasmatiques dont l'un résulterait d'un cycle entérohépatique, et des effets plus durables.

iii. La voie buccale transmuqueuse et sublinguale

Ces voies d'administration permettent une diffusion directe dans la circulation générale en évitant le passage digestif et le premier passage hépatique.

Ainsi, le Sativex, un spray buccal contenant du THC et du CBD en quantités similaires possède une autorisation de mise sur le marché en Amérique du Nord et dans certains pays européens comme traitement d'appoint analgésique et antispasmodique chez des patients atteints de sclérose en plaques (SEP) et insuffisamment soulagés par les traitements conventionnels.

La biodisponibilité par cette voie d'administration est supérieure à celle obtenue par administration orale, avec une augmentation de la durée du plateau des concentrations

plasmatiques lors de co-administration de CBD et de THC en comparaison au THC seul. Cependant, la grande variabilité des profils plasmatiques d'un individu à l'autre limite l'interprétation des résultats et ne permet pas d'affirmer avec certitude la supériorité du Sativex. ^{Guy & Robson 2004 [62]}

iv. La voie intranasale

La voie intranasale est une voie transmuqueuse offrant une biodisponibilité allant jusqu'à 35% et un profil d'absorption intéressants, avec des concentrations plasmatiques détectables moins d'une minute après administration et un Tmax inférieur à 10 minutes. Parmi plusieurs adjuvants l'administration de 200 µg/kg de CBD dans une solution de polyéthylène glycol (PEG 400-A) a permis d'obtenir une Cmax de 35,39 ± 5,88 µg/L associée à un Tmax de 0,35 ± 0,13 heures, avec une demi-vie d'élimination de 2.78 ± 0.67 h, pour une AUC supérieure à celle obtenue par injection de la même dose par voie IV (respectivement 151,63 ± 18.45 µg/L/h et 103.56 ± 27.73 µg/L/h), avec un profil plasmatique plus stable donc plus intéressant d'un point de vue thérapeutique. (Cmax = 3596 ± 1497 ng/mL immédiatement par voie IV, avec une élimination plus rapide : t_{1/2} = 1,06 ± 0.42 h) ^{Paudel 2010}

v. La voie transcutanée

La voie transcutanée paraît être une alternative intéressante en médecine vétérinaire, de par sa facilité de mise en œuvre et la possibilité d'une meilleure biodisponibilité que par voie orale, permise par un passage direct dans la circulation générale sans premier passage hépatique. ^{Stinchcomb 2004}

Néanmoins, les cannabinoïdes sont peu adaptés à une telle utilisation, à cause de leur forte lipophilie rendant difficile la diffusion transcutanée ^{Scheuplein 1967}, malgré des résultats encourageants avec certains adjuvants, tels qu'une solution de Polyoxyéthylène 20 Oléyl Ether (Brij 98) ^{Challapalli & Stinchcomb 2002}. Mais, bien que diminuée, elle reste possible, puisqu'après application sur des cochons d'Inde nus, des métabolites sont retrouvés dans le plasma. ^{Valiveti 2004}

Après application d'un patch contenant 16g/L de Δ⁸-THC (500 µL soit 8 mg dans un patch contenant du propylène glycol de l'éthanol et de l'eau en proportions égales) chez des cochons d'Inde nus, on observe une concentration plasmatique de 4,4 ± 0.9 µg/L après 1,4 ± 0.7 heures, concentrations maintenues jusqu'au retrait du patch 48h après application, et encore 24h après le retrait du patch. ^{Valiveti 2004}. De même, une étude plus ancienne avait mesuré après application de patches contenant 32 mg de THC à des rats des concentrations

plasmatiques, bien que très variables entre les individus, maintenues pendant une dizaine d'heures une fois le plateau atteint, et diminuant très lentement après atteinte du Tmax (Fig. 32) ^{Touitou 1988}.

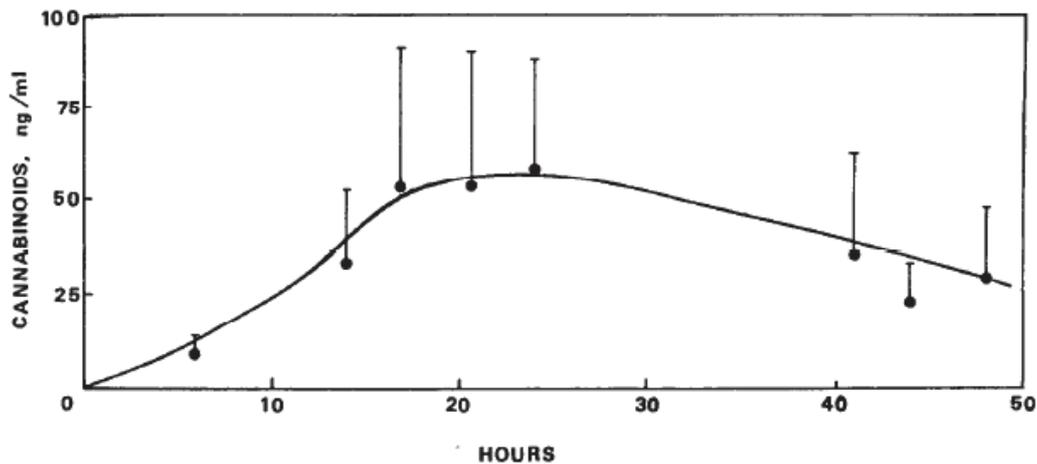


Fig. 32 – Concentrations plasmatiques en cannabinoïdes (THC et métabolites) obtenues après application d'un patch contenant 26,5 mg/g de Δ^8 -THC sur 12 rats. ^{Touitou, 1998}

Par conséquent, il pourrait être intéressant, par exemple dans le cadre de protocoles de chimiothérapie, d'appliquer un patch contenant des cannabinoïdes une demi-journée avant, et de le laisser en place pendant quelques jours pour diminuer les nausées et vomissements consécutifs à la procédure. Une étude *in vitro* ^{Stinchcomb 2004} a montré une perméabilité du CBD 10 fois supérieure à celle du THC, qui résulte d'une amphiphilie plus importante que celle du THC, de par la présence d'un second groupe hydroxyle. Cette même étude a comparé différentes solutions utilisées pour imbiber des dispositifs transdermiques, et a déterminé que le flux de THC et de CBD est augmenté avec une solution contenant du propylène glycol, de l'éthanol et un cannabinoïde en proportions égales ($p < 0,01$ pour le Δ^8 -THC, $p < 0,001$ pour le CBD). Cependant, cette étude n'a utilisé que des solutions de propylène glycol, d'éthanol, et de cannabinoïdes en proportions variables. Elle a montré que la diffusion transcutanée des cannabinoïdes est possible et améliorable. De nouvelles études sont nécessaires pour développer cette voie d'administration et trouver le système le plus efficace pour permettre la diffusion, en proposant d'autres substrats, comme le Brij 98 (polyoxyéthylène-20-oléyléther). Une étude récente ^{Paudel 2010} a étudié l'application d'un patch contenant du CBD chez des cochons d'Inde nus pendant 48h, et a déterminé que l'absorption était supérieure parmi plusieurs solutions lors de l'application d'un gel contenant du diéthylène glycol monoéthyl éther (Transcutol ND) : les concentrations plasmatiques maximales (Cmax) en CBD ont été

de $6.3 \pm 2,1 \mu\text{g/L}$ associées à un T_{max} de $15,5 \pm 11,7$ heures et se sont maintenues durant toute la durée de l'application du patch (48h) et pendant encore 6h après le retrait du patch, montrant ainsi l'effet de réservoir cutané lors d'administration transdermique de cannabinoïdes. L'application de patches contenant du Transcutol a permis d'obtenir des concentrations plasmatiques plus de 3 fois supérieures bien que plus hétérogènes. Néanmoins, ces observations prometteuses n'ont été obtenues que sur des effectifs réduits d'animaux ($n = 3$ par groupe) et nécessitent d'être confirmées par des expériences réalisées sur des lots de plus grande taille (Fig 33).

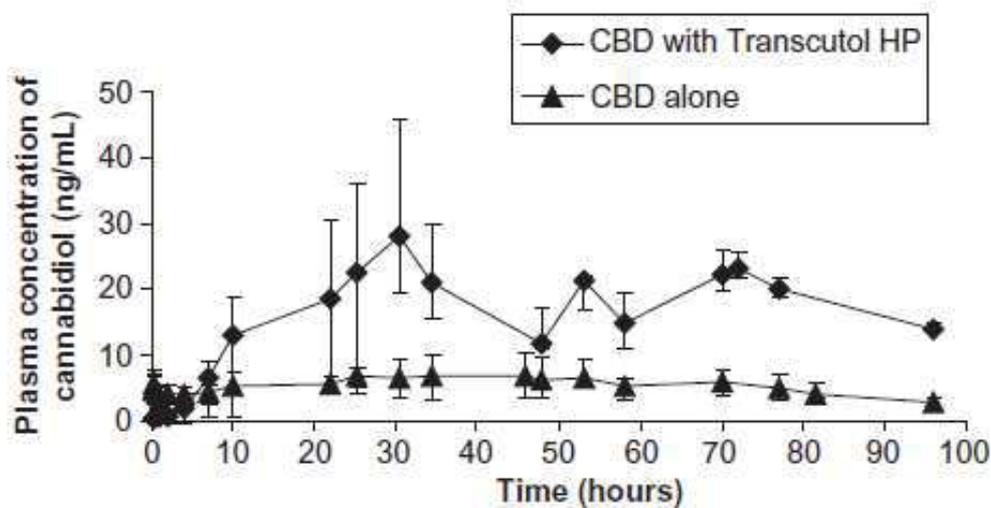


Fig. 33 – Concentrations plasmatiques en CBD obtenues après application d'un gel contenant du CBD (*triangles, 6 individus*) ou du CBD et un agent améliorant l'absorption, le diéthylène glycol monoéthyl éther (*losanges, 3 individus*) ^{Paudel, 2010}

Néanmoins, un usage détourné reste possible si des patches transdermiques contenant des cannabinoïdes psychoactifs, du THC par exemple, sont mis au point, comme cela a pu être observé avec les patches contenant du fentanyl déjà sur le marché.

vi. La voie rectale

La voie rectale, comme la voie par spray buccal ou en solution sublinguale, permet un passage direct dans la circulation générale en évitant le métabolisme de premier passage hépatique. La biodisponibilité est environ deux fois supérieure à celle obtenue par voie orale, équivalente à celle obtenue avec un spray buccal ^{Mattes 1993, 1994}.

Cependant, comme la voie inhalée, elle est peu adaptée à la pratique vétérinaire.

vii. La voie intraveineuse

La voie intraveineuse est applicable à la médecine vétérinaire mais serait réservée à l'usage professionnel et un relai avec une autre voie d'administration serait nécessaire au domicile des propriétaires. C'est pourquoi elle est utilisée dans la recherche, tandis que le développement de médicaments à base de cannabinoïdes se focalise sur d'autres alternatives.

Une étude ^{D'Souza 2004} s'est intéressée aux effets comportementaux, cognitifs, et endocriniens des cannabinoïdes après l'injection IV de 0, 2.5, ou 5 mg de THC dans un essai clinique randomisé en double-aveugle contre placebo chez 22 sujets consommateurs de cannabis.

Pour toute la durée de l'étude, les sujets ayant reçu le placebo ont montré des concentrations plasmatiques indétectables en cannabinoïdes. 10 minutes après l'injection, les concentrations plasmatiques de THC mesurées étaient respectivement de $82 \pm 87,2$ ng/dL et $119,2 \pm 166,5$ ng/dL pour les groupes ayant reçu 2,5 et 5 mg de THC, montrant encore une fois la forte variabilité inter-individuelle dans la pharmacologie des cannabinoïdes et de $43,8 \pm 26,1$ ng/dL et $81,9 \pm 47$ ng/dL pour le THC-COOH.

Les sujets ont manifesté des troubles cognitifs et comportementaux variés (crise d'angoisse allant jusqu'à la panique, paranoïa, hypotension, effets ressentis comme désagréables), qui ont pour certains conduit à l'abandon de la participation à l'étude.

NB : La voie intramusculaire, bien que très répandue en médecine vétérinaire, est peu pertinente en ce qui concerne les cannabinoïdes, puisque ces composés sont très lipophiles, limitant ainsi la diffusion et donc la biodisponibilité.

viii. L'absorption du cannabidiol

Bien que cannabidiol soit plus amphiphile que le THC, en raison de la présence d'un deuxième groupement hydroxyle, son profil d'absorption reste tout de même similaire à celui observé avec le THC.

La biodisponibilité observée après inhalation de CBD est de 31% en moyenne [11-45], avec un volume de distribution d'environ 30 L/kg, supérieur à celui du THC. ^{Ohlsson 1984, 1986}

Le profil des concentrations plasmatiques sur six heures après ingestion de 40 mg de CBD était similaire à celui obtenu après ingestion de 20 mg de THC (Fig. 34) ^{Agurell 1981}

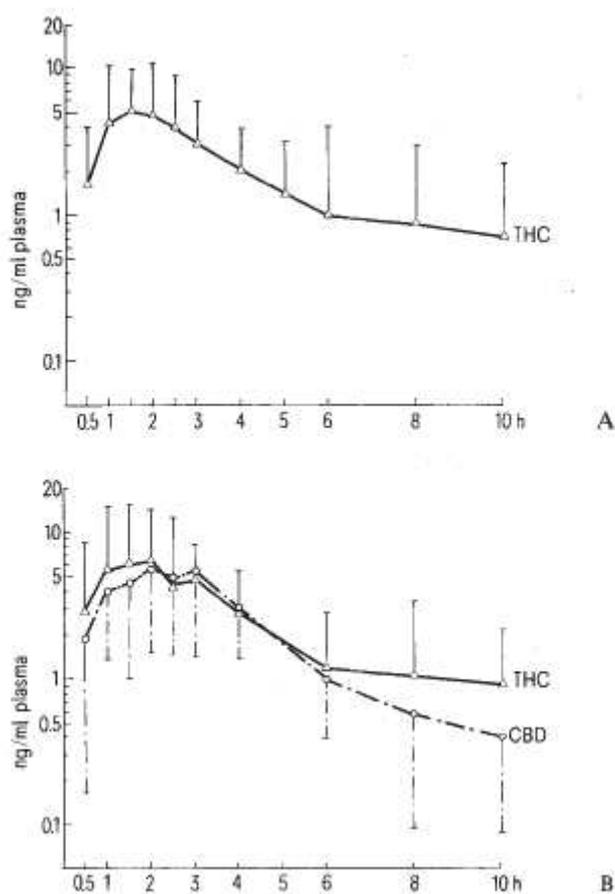


Fig. 34 – Concentrations moyennes plasmatiques sur 12 individus après A : administration orale de 20mg de THC, et B : administration orale de 20 mg de THC et 40 mg de CBD Agurell 1981

Il est intéressant de noter que la co-administration de CBD et de THC paraît modifier la pharmacocinétique du THC et discrètement en augmenter les concentrations plasmatiques Agurell 1981, Bornheim 1995, en plus d'en atténuer les effets secondaires. Zuardi 1982, Karniol 1974, Petitet 1998, Guy & Robson 2004 De même, certaines études ont déterminé un Tmax significativement augmenté pour le THC lors de co-administration avec du CBD, sans réussir à mettre en évidence de différence significative dans les autres paramètres (Cmax, $t_{1/2}$ notamment), l'interprétation étant compliquée par la grande variabilité inter-individuelle dans la pharmacocinétique des cannabinoïdes. Guy et Robson 2004

b) La distribution

Les cannabinoïdes sont des composés extrêmement lipophiles, et après l'absorption, on observe très rapidement une baisse des concentrations plasmatiques due à la métabolisation par le foie et à la distribution dans divers organes (cerveau, poumons, foie, ...).

La proportion détectée dans le cerveau est minimale ; en effet ces composés très lipophiles ne traversent que peu la barrière hémato-encéphalique (seulement 0,06% d'après certaines études par autoradiographie) ^{Bronson 1984, Nahas 1981}. Certains métabolites plus amphiphiles, comme le 11-OH-THC paraissent montrer une meilleure diffusion, associée ou non à une psychoactivité plus importante, puisqu'on observe les mêmes effets à des doses inférieures. ^{Brunet 2006}

De plus, la décroissance extrêmement rapide des concentrations plasmatiques fait suspecter un stockage rapide et important dans le tissu adipeux ^{Nahas 2001}, d'un facteur 10 par rapport aux autres tissus ^{Kreuz & Axelrod 1973}. Le long temps de demi-vie terminal observé serait dû à un relargage progressif depuis le tissu adipeux, d'autant plus long que l'exposition aux cannabinoïdes aura été chronique.

Des études chez le singe rhésus ont montré un passage très limité des cannabinoïdes à travers la barrière placentaire en raison de leur lipophilie, mais l'innocuité de ces composés n'ayant pas été prouvée chez le fœtus ^{Martin 1977, Blackard 1984}, il paraît sage de déconseiller la consommation de cannabinoïdes en cas de gestation. La consommation lors de la lactation est elle-aussi à déconseiller puisque les cannabinoïdes, lipophiles, diffusent dans le lait, et l'exposition des nouveau-nés est importante du fait de leur métabolisme immature, à l'origine d'une élimination excessivement ralentie des cannabinoïdes. ^{Atkinson 1988}

c) La métabolisation

Une fois absorbé, le THC est essentiellement métabolisé par le foie en vue de son élimination, et dans une moindre mesure dans le cerveau et les poumons.

Il est à noter qu'après la phase initiale de distribution, le facteur limitant pour le métabolisme des cannabinoïdes est le relargage depuis le tissu adipeux. ^{Garrett & Hunt 1977}

i. Le métabolisme hépatique

Le métabolisme de phase I passe par des phénomènes d'oxydation et d'hydroxylation : l'hydroxylation en 11 conduisant au 11-hydroxy-THC ou 11-OH-THC psychoactif (Fig. 35), est très majoritaire, suivie d'une oxydation en 11-nor-9-carboxy-THC, ou THC-COOH inactif (Fig. 36), impliquant des enzymes associées aux cytochromes P450 (CYP2C9 majoritairement chez l'Homme) ^{Harvey et al 1979, Matsunaga 1995}. D'autres réactions peuvent survenir telles qu'une dégradation de la chaîne latérale, diverses oxydations formant des composés hydroxylés (8-OH-THC), époxy (8 α 9 α epoxyhexahydrocannabinol), aldéhydes et cétones ^{Bornheim 1992}.

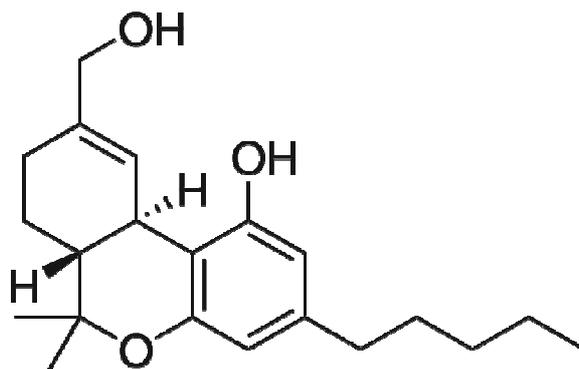


Fig. 35 - Représentation topologique du 11-OH-THC Wikipedia - 11-hydroxy-delta-9-THC (2009)

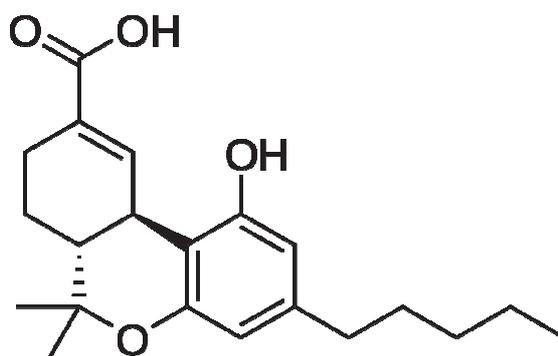


Fig. 36 – Représentation topologique du 11-nor-9-carboxy-THC (THC-COOH) Wikipedia - 11-nor-9-carboxy-THC (2009)

Une partie des métabolites ainsi formés est éliminée dans la bile, peut subir un cycle entérohépatique, particulièrement marqué lors d'administration par voie orale. On note donc une production accrue du dérivé hydroxylé, que l'on retrouve dans le plasma à des proportions comparées au THC de 1:10 à 1:20 lors d'administration intraveineuse, et de 1:1 à 1:2 par voie orale. ^{Wall 1983}

Le métabolisme de phase II passe par une glucuroconjugaison (rarement l'ajout d'un sulfate ou un glutathion, ou parfois une estérification avec un acide gras) suivie d'une élimination fécale et urinaire (Fig. 37)

Certaines études ont pu conduire à soupçonner une induction de ce métabolisme lors de consommation régulière ^{Lemberger 1971}, mais cette supposition n'a pas été confirmée par des études ultérieures.

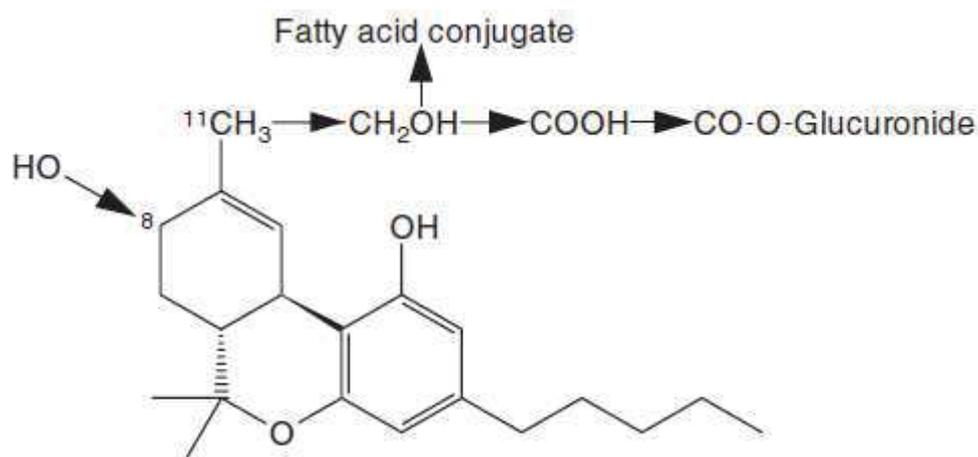


Fig. 37 - Résumé des voies métaboliques majoritaires du THC ^{Grotenhermen 2003}

Il apparait aussi que l'administration de CBD diminue l'activité de certaines enzymes microsomiques humaines : 600 mg de CBD par jour, administrés par voie orale de façon concomitante à un traitement à l'hexobarbital, diminuent la clairance du barbiturique de 36%, et en augmentent la biodisponibilité de 10% ^{Benowitz 1980}. On peut supposer qu'un mécanisme similaire puisse exister lors de co-administration de THC et de CBD. Ainsi, il a pu être mis en évidence une discrète diminution (non statistiquement significative cependant) dans la production de dérivés carboxylés à partir de 11-OH-THC en comparaison avec le métabolisme observé lors d'administration de THC seul, mais cet effet reste négligeable face à la variabilité inter-individuelle dans l'absorption et la métabolisation du THC. ^{Nadulski 2005b, Hunt 1981}

ii. Le métabolisme extra-hépatique

Le métabolisme des cannabinoïdes est majoritairement hépatique, mais il a aussi lieu dans des organes comme le cerveau ou les poumons.

En effet on retrouve des microsomes et des enzymes P450-dépendantes dans le cerveau, et des métabolites du THC sont retrouvés après exposition *in vitro* à du THC de microsomes isolés à partir de cerveaux de rats, cochons d'Inde, souris, ou lapins. ^{Watanabe 1988}

De même un métabolisme a pu être mis en évidence après administration intraveineuse sur un poumon de chien isolé et perfusé. ^{Widman 1975}

iii. Le métabolisme du cannabidiol

Le métabolisme du cannabidiol est similaire à celui du THC, avec une hydroxylation puis une oxydation en acide carboxylique, ainsi que de nombreux métabolites très

minoritaires, polyhydroxylés notamment ^{Harvey 1979}. Contrairement au THC, une proportion importante du CBD est excrétée dans les urines sous forme non métabolisée (12%), ou sous forme simplement glucuroconjuguée (13%) ^{Harvey & Mechoulam 1990}

De même, malgré un effet de premier passage hépatique important, une grande partie du CBD consommé est excrétée telle quelle dans les fèces. ^{Wall 1976}

d) L'élimination

On estime que 80-90% du THC est éliminé dans les 5j après administration, majoritairement sous forme hydroxylée ou carboxylée ^{Harvey 2001, Halldin 1982}

On estime que plus de 65% de la dose est excrétée par voie biliaire puis fécale, et environ 20% par voie urinaire : une étude a mesuré 72h après administration une élimination urinaire de 15% environ de la dose totale et une élimination fécale de 30% lors d'administration intraveineuse, et 50% par voie orale, mettant ainsi en évidence une élimination biliaire majoritaire. ^{Wall 1983}

Le métabolite acide est majoritaire dans les urines, essentiellement sous forme glucuroconjuguée ^{Williams & Moffat 1980} puisque c'est la forme qui offre la meilleure hydrosolubilité, et la forme hydroxylée dans les fèces, essentiellement non conjuguée. ^{Wall 1983, Harvey 2001}

On peut suspecter que les demi-vies d'élimination sont généralement sous-estimées puisque les études menées ont dans leur majorité analysé l'élimination des cannabinoïdes et de leurs métabolites sur des périodes de 72h ou moins. La demi-vie finale a été estimée à partir de la décroissance initiale, et en conséquence, le stockage et le relargage depuis le tissu adipeux sont en grande partie négligés, alors que ces phénomènes sont majorés lors d'utilisation chronique. Ainsi, les différentes études ont proposé des temps de demi-vie d'élimination comprises entre 2 et 57h avec une augmentation significative de la demi-vie pour les consommateurs réguliers. ^{Ohlsson 1982, Barnett 1982, Wall 1983, Lemberger 1971}

Une étude a étudié l'évolution des concentrations plasmatiques pendant 28 jours après administration de Δ^1 -THC par voie inhalée chez 3 utilisateurs réguliers (consommation d'au minimum une cigarette de cannabis par jour), à raison de 2 cigarettes contenant 15 mg de THC à 4h d'intervalle, à jeun le matin, et ceci pendant 2 jours consécutifs. Les auteurs ont déterminé une demi-vie d'élimination de 2.9, 4.5 et 5j, et des concentrations plasmatiques sous le seuil de détection (20 ng/L) à 15j. Cette valeur de demi-vie est très supérieure à celles estimées par des précédentes études mais est certainement plus proche de la demi-vie

effective du THC puisqu'elle se base sur les profils plasmatiques mesurés et non pas sur une estimation à partir de données obtenues sur une courte durée. ^{Johansson 1988}

Une étude menée par Garrett et Hunt ^{Garrett & Hunt 1977} a suivi l'élimination du THC et de ses métabolites chez 3 chiens après administration intraveineuse de THC radiomarqué. La bile produite était prélevée chez deux des chiens, et réadministrée dans l'intestin pour un de ces deux chiens.

La dose excrétée dans les urines est similaire pour les 3 chiens. La concentration en métabolites dans la bile est très élevée, 500 fois supérieure aux concentrations plasmatiques maximales, 25 à 45 min après injection, traduisant une élimination biliaire importante, puis elle diminue jusqu'à environ 50% de la concentration plasmatique 41h après. On estime que 50% de la dose administrée est retrouvée dans la bile au bout de 24h, et 5% supplémentaires sont excrétés dans les jours suivants, soit une élimination de 55% de la dose par voie biliaire.

Pour le chien dont la bile n'était pas prélevée et le chien dont la bile était réintégrée dans l'intestin après prélèvement, environ 40% de la dose administrée était retrouvée dans les fécès. Pour le chien dont la bile était simplement prélevée, aucune radioactivité n'a été mise en évidence dans les selles. Les concentrations plasmatiques sont restées similaires pour les 3 chiens pendant les 5 premières heures, puis ont brusquement chuté chez le chien dont la bile n'était pas réintégrée en comparaison des deux autres chiens, observation compatible avec une circulation entéro-hépatique de ces composés, estimée à environ 10 à 15% de la dose initiale puisque sur 55% éliminés dans la bile, seuls 40% sont retrouvés dans les fécès après 5j. Cependant, il est intéressant de noter que cette hypothèse proposée surestime certainement la proportion impliquée dans la circulation entéro-hépatique puisqu'elle ne prend pas en compte la séquestration des cannabinoïdes et de leurs métabolites dans les tissus, et en particulier dans les tissus adipeux.

Avec une demi-vie d'élimination terminale estimée à 171h (soit un peu plus de 7j), contre l'élimination de 96% des métabolites biliaires administrés par voie intraveineuse, pour une demi-vie estimée à 230 min (6h environ), il apparaît que l'étape limitante de l'élimination des cannabinoïdes n'est pas la vitesse à laquelle ils sont éliminés de l'organisme, mais l'existence d'un stockage et d'un relargage depuis le tissu adipeux significativement importants qui expliquent la rémanence des cannabinoïdes dans l'organisme. ^{Garrett & Hunt 1977}

Une autre étude a déterminé à partir d'un suivi sur 4 semaines après consommation chez 10 utilisateurs réguliers une demi-vie moyenne de 4.3 jours, avec toutefois une variabilité inter-

individuelle très importante, la demi-vie calculée allant jusqu'à 12,6 j pour un des sujets
Johansson 1989 .

2. Applications cliniques et problématiques en médecine vétérinaire

Les cannabinoïdes paraissent avoir un potentiel non négligeable dans diverses indications, telles que la prise en charge de la douleur, notamment neuropathique ^{Abrams 2007, Ellis 2008, Wilsey 2008}, des troubles neurologiques comme l'épilepsie ou des atteintes spastiques (sclérose en plaques), les troubles de l'appétit et les nausées que l'on retrouve lors de protocole de chimiothérapie et de SIDA, ainsi que des propriétés anticancéreuses directes assez prometteuses (cf *supra*).

a) Applications cliniques des cannabinoïdes

i. Effets analgésiques

Les cannabinoïdes paraissent pharmacologiquement intéressants dans la gestion de la douleur en raison leur effet inhibiteur sur la transmission nerveuse et la présence de récepteurs aux cannabinoïdes dans les régions du SNC impliquées dans les phénomènes de nociception (cf *supra*). Ils ont prouvé leur effet analgésique dans de nombreux modèles expérimentaux.

Ainsi, une étude de l'Université de Naples ^{Caligliano 1998} a montré un effet antinociceptif lors d'administration sous cutanée d'agonistes des récepteurs cannabinoïdes (AEA, WIN 55,212-2 et HU-210) simultanément à de la formaline (solution aqueuse de méthanal), un effet inhibé par l'administration de rimonabant, mais pas de SR144528 ni de naloxone, suggérant une implication des récepteurs CB1 mais *a priori* sans lien avec une action sur les récepteurs CB2 ou aux opioïdes. Cet effet était de courte durée avec l'anandamide, du fait de la faible durée de vie de cette molécule. En effet, son analogue plus résistant à l'hydrolyse, la methanandamide, a procuré une analgésie de durée comparable aux cannabinoïdes synthétiques. De même, l'administration de rimonabant, antagoniste CB1, non seulement inhibait l'effet antinociceptif des agonistes CB1, mais induisait une hyperalgésie, observation compatible avec la supposée activité constitutive des récepteurs cannabinoïdes. Cette étude montre une possible action périphérique des récepteurs cannabinoïdes dans leurs effets antinociceptifs, en plus de leur effet spinal et supraspinal.

Dans deux autres études ^{Houser 2000, Welch & Eads 1999}, une équipe de l'Université de Virginie a étudié l'effet pharmacologique de l'administration intrathécale de cannabinoïdes, et a pu mettre en évidence un effet analgésique, associé à la libération de dynorphine A et B après administration de THC, de dynorphine B uniquement après administration de CP 55,940. Cet effet analgésique était aussi présent avec de l'anandamide mais était de plus courte durée (obtenu 10 min après administration, mais après 30 min on n'observait plus de différence avec le groupe témoin). Cet effet transitoir est probablement relié à l'hydrolyse de

l'anandamide par la FAAH. Il aurait été intéressant pour renforcer cette hypothèse d'étudier la durée d'action de la methanandamide.

L'atténuation de cette analgésie par la nor-binaltorphine (antagoniste des récepteurs opioïdes kappa) fait suspecter que l'un des mécanismes par lesquels les cannabinoïdes induisent une analgésie passe par une action indirecte et/ou modérée sur les récepteurs kappa. Pugh 1996

La stimulation électrique de la substance grise périacqueducale (SGP) et un stimulus douloureux produit par injection sous-cutanée périphérique de formaline induisent toutes deux la libération d'anandamide par la SGP Walker 1999, suggérant un rôle des endocannabinoïdes dans la modulation de la nociception.

Trois revues de littérature ont étudié l'effet analgésique et co-analgésique des cannabinoïdes Walker & Huang 2002, Pertwee 2001, Nielsen 2017 : les cannabinoïdes provoquent une antinociception par effet central Hohmann 1995, 1998, 1999, Hohmann & Walker 1999, Martin 1996, Strangman & Walker 1999, après injection intracérébroventriculaire Martin 1993 par effet sur la substance grise périacqueducale et la moelle rostrale ventrolatérale Martin 1995, 1998, 1999, après administration intrathécale Welsh & Stevens 1992, Lichtman & Martin 1991, Hohmann 1998, Richardson 1997, 1998a, 1998b, Drew 2000, Chapman 1999, et périphérique Richardson 1998c, Caligiano 1998

L'hypothèse de l'implication des récepteurs CB1 et CB2 est renforcée par l'hyperalgésie observable après administration intrathécale Richardson 1997, 1998a, 1998b ou intrapéritonéale Strangman 1998 de rimonabant, antagoniste CB1. Ainsi, l'effet pro-nociceptif produit par les antagonistes des récepteurs cannabinoïdes résulterait d'une inhibition de l'activité constitutive du système endocannabinoïde.

De nombreux cannabinoïdes (THC et analogues, CP 55,940 et analogues, aminoalkylindoles dont le WIN 55,212-2, ainsi que des eicosanoïdes comme l'AEA ou le 2-AG) ont montré une efficacité analgésique dans des modèles expérimentaux de douleur aiguë après administration périphérique, intrathécale, intracérébroventriculaire Pertwee 2001 mais avec des mécanismes toujours mal connus et probablement médiés par une action sur les récepteurs CB1. Cependant, ce n'est pas la seule modalité d'action, puisque la yohimbine (antagoniste des récepteurs adrénergiques), la nor-binaltorphine, et un antisérum dirigé contre la dynorphine A diminuaient l'antinociception produite par les cannabinoïdes Pugh 1996, Smith 1994a, Smith 1994b. Les agonistes des récepteurs cannabinoïdes procurent une analgésie dans ces modèles de douleur à des doses périphériques ne permettant pas d'obtenir une concentration suffisante dans le SNC pour provoquer des effets psychotropes Ko & Woods 1999, Richardson 1998b. Une étude expérimentale de l'équipe d'A. Dogrul Dogrul 2003 a mis en évidence un effet analgésique du WIN 55,212-2 en

usage topique et en administration intrathécale, ainsi qu'une potentialisation significative de ces deux voies d'administration, sans effets indésirables centraux (dysphorie, incoordination motrice) visibles.

Une revue de littérature de l'équipe de C. Nielsen ^{Nielsen 2017} a mis en évidence des preuves solides d'un effet synergique des cannabinoïdes avec les opioïdes dans des études pré-cliniques considérant des modèles expérimentaux de douleur aiguë ou tonique, avec des doses médianes efficaces (ED₅₀) en opioïdes 3,6 fois inférieures pour la morphine et 9,5 fois inférieures pour la codéine lors de co-administration avec du THC.

Cependant, les résultats des études cliniques sont inconstants, d'une part du fait de la variabilité importante des protocoles : absence de placebo, petites cohortes, différents dosages et voies d'administration, et d'autre part du fait de résultats extrêmement variables entre les individus ou entre les études, limitant considérablement l'analyse et l'interprétation statistique ^{Zeidenberg 1973, Clarck 1981, Raft 1977, Noyes 1975a, 1975b}. Néanmoins, les études basées sur une évaluation subjective de la douleur par les patients eux-mêmes rapportent généralement une amélioration significative : il est alors envisageable que les cannabinoïdes permettent de soulager efficacement d'autres comorbidités consécutives à la douleur chronique, comme les insomnies. ^{Wane 2010a,b, Narang 2008, Abrams 2011}. Leur effet anxiolytique ne serait pas non plus totalement étranger à cette amélioration fréquemment ressentie et rapportée.

Ainsi, les résultats obtenus jusqu'à présent, notamment lors d'études pré-cliniques, sont très encourageants quant au du potentiel analgésique des cannabinoïdes. Malgré tout, le manque d'études randomisées en double aveugle portant sur de grandes cohortes, contre placebo ne permet pas à ce jour de donner un avis tranché sur la pertinence d'un usage analgésique des cannabinoïdes. On peut toutefois avancer qu'ils resteront probablement plus volontiers des traitements adjuvants intéressants dans la gestion de douleurs chroniques, plutôt que destinés à remplacer les traitements actuels, en particulier morphiniques.

ii. Effet antiémétique

Les cannabinoïdes stimulent efficacement l'appétit et réduisent la sensation de nausée ^{Hollister 1971}. Cet effet est particulièrement intéressant dans l'optique de soulager les nausées et vomissements accompagnant jusqu'à 70-80% des patients sous protocole de chimiothérapie ^{Morran 1979, Jenns 1994}, ou atteint du SIDA, pouvant être extrêmement handicapants au quotidien ^{Lee 2005, Wiser & Berger 2005} et fréquemment associés au *wasting-syndrome*, qui entraîne des pertes de poids et de masse musculaire souvent sévères, aggravées par la dysorexie et la dénutrition liées aux nausées et aux vomissements.

Ainsi, de nombreux essais cliniques et revues de littérature ont étudié les potentiels effets bénéfiques des cannabinoïdes pour ces patients : une meta-analyse ^{Plasse 1991} et un essai clinique ^{Beal 1995} ont montré une amélioration significative chez des patients souffrant du SIDA traités avec du dronabinol (Δ^9 -THC synthétique), avec une tendance à la stabilisation voire au gain de poids ($p = 0,1$), une stimulation de l'appétit ($p < 0,015$) et une diminution des nausées ($p < 0,05$) significatives, et une tendance à l'amélioration de l'humeur et de la qualité du sommeil ($p = 0,06$) par rapport au groupe contrôle recevant un placebo. Une étude plus ancienne portant sur des sujets en chimiothérapie ^{Regelson 1976} avait montré un gain de poids significatif ($p < 0,05$) pour le groupe recevant du THC par rapport au groupe contrôle, et un ralentissement de la perte de poids quand ces-derniers recevaient finalement le médicament contenant du THC.

Un certain nombre d'études pré-cliniques et cliniques se sont penchées sur les cannabinoïdes comme traitement adjuvant pour les CINV (Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting, soit les nausées et vomissements causés par la chimiothérapie) qui sont réfractaires aux traitements classiques dans plus de 50% des cas ^{Poli-Bigelli 2005}. Une nette amélioration par rapport au placebo a été notée ^{Sallan 1975, Chang 1979, Jones 1982}. Les CINV étant un des effets secondaires les plus fréquents et handicapants lors de protocole de chimiothérapie, à l'origine de 30% des arrêts du protocole ^{Wiser & Berger 2005}, ces résultats ont été repris dans de nombreuses revues de littérature et méta-analyses ^{Penta 1981, Plasse 1991, Tramér 2001} afin de tenter de déterminer l'intérêt des cannabinoïdes. Une revue récente en particulier ^{Ware 2008} s'est intéressée à l'utilisation de la nabilone (analogue synthétique du THC ayant, comme le dronabinol, obtenu une AMM aux Etats-Unis comme antiémétique utilisable dans le cadre de protocoles de chimiothérapie ou de SIDA avec des nausées et vomissements réfractaires aux traitements conventionnels) dans cette optique. La nabilone et le dronabinol ont montré une efficacité supérieure au placebo ^{Tramer 2001}, et une efficacité supérieure ^{Tramer 2001} ou équivalente au métoclopramide ^{Crawford & Buckman 1986}, supérieure à l'alizapride, la chlorpromazine, l'halopéridol et la dompéridone ^{Tramer 2001}, à la prochlorpérazine ^{Tramer 2001, Einhorn 1981, Chan 1987, Ahmedzai 1983, Niiranen & Mattson 1985}, à la dompéridone ^{Tramer 2001, Pomeroy 1986}, et à l'alizapride ^{Tramer 2001, Niederle 1986}, avec une préférence nette des patients pour la nabilone en comparaison des autres antiémétiques. L'effet anxiolytique de la nabilone ^{Fabre & McLendon 1981} explique certainement son efficacité sur les nausées d'anticipation.

Depuis, des antiémétiques extrêmement puissants ont été développés et intégrés aux protocoles de gestion des CINV, comme les antagonistes des récepteurs 5-HT₃ (ondansétron, palonosétron) et des récepteurs à la neurokinine-1 (maropitant, aprépitant) ^{Bhandari 2012}.

Cependant, la nabilone reste une alternative prometteuse en combinaison d'autres traitements antiémétiques pour les nausées et vomissements réfractaires, présentant aussi l'avantage d'agir sur d'autres comorbidités associées (douleur plus ou moins chronique, insomnies, anxiété, ...), expliquant très certainement la nette préférence des patients par rapport aux autres antiémétiques rapportée dans les différentes études.

iii. Potentiel antiinflammatoire et action sur les maladies neurodégénératives

Les phénomènes neuroinflammatoires se traduisent fréquemment par une activation des cellules gliales, des microglies en particulier^{McGeer & McGeer 1998, Wyss-Coray & Mucke 2002}, que l'on retrouve dans un certain nombre de pathologies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, sclérose en plaques, maladie de Parkinson, maladie de Huntington).

Cette inflammation locale est à l'origine d'une toxicité neuronale qui accélère les phénomènes dégénératifs déjà présents (plaques beta-amyloïdes pour la maladie d'Alzheimer par exemple). Or, plusieurs études ont démontré une expression des récepteurs CB1^{Rodriguez 2001, Katona 1999, Tsou 1998, Guzman 2003, Arevalo-Martin 2003, Molina-Holgado 2002} et CB2^{Arevalo-Martin 2003, Facchinetti 2003, Walter 2003, Klegeris 2003, Benito 2003, Nunez 2004} par des populations microgliales, expression majorée au sein des microglies proches des zones lésées^{Benito 2003, 2005, Arevalo-Martin 2003, Ramirez 2005}. De plus, on peut soupçonner un rôle du système endocannabinoïde dans divers mécanismes de neuroprotection^{Mechoulam 2002}, d'une part en raison de l'effet inhibiteur de l'activité neuronale des agonistes des récepteurs cannabinoïdes, et d'autre part en raison de la libération d'endocannabinoïdes stimulée dans un contexte neuroinflammatoire^{Centonze 2007a, Centonze 2007b, Mechoulam & Lichtman 2003, Panikashvili 2001, Marsicano 2003, Benito 2003, 2005, Baker 2001, Witting 2004}. De surcroît, l'évolution de ces phénomènes neurodégénératifs est plus rapide et plus marquée chez des animaux ayant subi un knock-out pour les gènes codant pour les récepteurs CB1 et CB2^{Pryce 2003} ou traités avec des antagonistes CB1/CB2^{Ramirez 2005}, et ces mêmes antagonistes inhibent d'ailleurs efficacement l'effet neuroprotecteur produit par des agonistes cannabinoïdes^{Ramirez 2005}. Le cannabidiol et le THC ont aussi montré un effet antioxydant et neuroprotecteur intéressant *in vitro*^{Hampson 1998}.

Le CBD en particulier, paraît posséder des propriétés antiinflammatoires intéressantes : une équipe du service de pharmacologie et d'anesthésie de l'Université de Dalhousie a montré en 2017 qu'une administration intra-articulaire de CBD permettait de réduire significativement l'inflammation, la douleur et l'allodynie (douleur déclenchée par un stimulus normalement indolore), ainsi que la démyélinisation nerveuse locale consécutives à

l'inflammation sur un modèle d'ostéoarthrite induite expérimentalement par l'injection intra-articulaire de monoiodoacétate de sodium (Na-MIA) chez des rats ^{Philpott 2017}. Ce mécanisme implique les récepteurs CB2 et les récepteurs vanilloïdes TRPV1. Cependant la taille réduite de la cohorte considérée ne permet pas de confirmer l'effet analgésique et antiinflammatoire du CBD dans ce modèle, bien que les résultats soient très encourageants et justifient de nouvelles études. Ces propriétés antiinflammatoires ont aussi été démontrées lors d'administration orale et intrapéritonéale ^{Malfait 2000} et transdermique ^{Hammell 2015}.

iv. Diminution de la spasticité

Les cannabinoïdes sont depuis longtemps utilisés empiriquement en auto-médication par des patients atteints de sclérose en plaques (SEP).

Les essais cliniques et méta-analyses qui se sont penchés sur la question à travers l'administration de CBME (Cannabis-Based Medical Extracts) : THC ou CBD seuls ou en association (Sativex : spray buccal contenant du Δ^9 -THC et du CBD avec un rapport de 1:1), ou dronabinol (Δ^9 -THC synthétique), rapportent une amélioration des scores de spasticité évaluant objectivement l'atteinte physique des patients malgré une différence parfois discrète ou non significative par rapport au placebo. Lors d'évaluation par les patients, l'amélioration subjective notable exprimée s'accompagne d'une amélioration de la qualité du sommeil et de l'humeur, et d'une diminution des douleurs ressenties. Il est possible que l'effet anxiolytique, sédatif et analgésique des cannabinoïdes améliore la qualité de vie ressentie par les patients, malgré des effets cliniques objectivables parfois faibles sur la spasticité ^{Iskedjian 2006, Lakhan & Rowland 2009, Pryce 2003, Rog 2007, Vaney 2004, Wade 2004, 2006, 2010, Zajicek 2003}. La co-administration de cannabidiol avec un médicament contenant du Δ^9 -THC permet de diminuer les effets secondaires de ce dernier (sédation forte, vertiges, anxiété) et prodigue des effets bénéfiques supérieurs aux deux composés employés seuls ^{Iskedjian 2006, Lakhan & Rowland 2009, Nadulski 2005b}.

Le Sativex a obtenu, bien que plus tardivement que dans certains pays étrangers comme les Etats-Unis, une autorisation de mise sur le marché en France, mais la Haute Autorité de Santé estime le service médical rendu (SMR) comme faible, le réservant comme traitement d'appoint chez les patients insuffisamment soulagés par les traitements conventionnels.

Il est donc pour l'instant difficile de déterminer l'intérêt réel des cannabinoïdes dans cette indication, même si les résultats obtenus sont encourageants. Leur capacité à améliorer la qualité de vie globale des patients (qualité du sommeil, effet anxiolytique, analgésie) représente malgré l'absence de preuve formelle de réduction de la spasticité, une alternative

intéressante en complément de traitements conventionnels pour les patients qui ne sont pas suffisamment soulagés par ces derniers.

v. Focus sur le patient cancéreux

Le cas du patient cancéreux représenterait l'indication majeure dans laquelle les cannabinoïdes peuvent apporter un bénéfice avéré.

Leur effet antiémétique puissant est tout particulièrement intéressant pour les patients sous protocole de chimiothérapie, puisque c'est l'effet secondaire le plus fréquemment rencontré et qui conduit à la majorité des abandons de traitement. Ils peuvent aussi être bénéfiques pour limiter la perte de poids liée au *wasting syndrome* que l'on rencontre fréquemment chez le patient cancéreux. La douleur est un symptôme courant d'un certain nombre de phénomènes néoplasiques, liée notamment à de la douleur neuropathique, par envahissement direct ou compression des fibres nerveuses, à la sensibilisation des neurones afférents par libération de substances telles que des prostaglandines, le TNF- α , et de métabolites acides participant à l'acidification locale du milieu, et à l'induction de l'apoptose ^{Mantyh 2002}. Le potentiel analgésique des cannabinoïdes sur ce type de douleur apparaît réellement prometteur.

De plus, leurs effets anticancéreux directs, via la modulation des voies de transduction impliquées dans la survie cellulaire (cf *supra*), peuvent avoir un intérêt en complément de thérapies classiques (chimiothérapie, radiothérapie, etc) en raison de leur caractère sélectif sur les cellules cancéreuses.

Pour finir, leur effet anxiolytique ^{Linge 2016, Resstel 2009}, bien que variable et assez modéré ^{Black 2019}, ainsi que leur capacité à favoriser un sommeil de meilleure qualité, peuvent participer à améliorer la qualité de vie globale de ces patients.

vi. Autres intérêts suspectés des cannabinoïdes

Le cannabis est utilisé empiriquement, souvent en auto-médication, dans de nombreuses indications, telles que les glaucomes, puisqu'ils sont réputés participer à la diminution de la pression intraoculaire via l'activation de récepteurs CB1 oculaires ^{Green 1999}. Les propriétés modulatrices de l'activité neuronale des cannabinoïdes, de même que leur effet vasodilatateur suggèrent un possible intérêt dans la gestion de crises convulsives ^{McGrath 2019} et un rôle déterminant dans divers mécanismes de protection contre l'excitotoxicité neuronale ^{Marsicano 2003}.

Le CBD, en particulier, se démocratise de plus en plus, en auto-médication toujours, comme substitut lors de sevrages, avec un bénéfice *a priori* notable, sans effets psychotropes et sans développement de dépendance.

b) La problématique de la voie d'administration

La voie d'administration majoritairement employée chez l'Homme est la voie inhalée (essentiellement fumé, malgré le développement récent de techniques de vaporisation limitant les effets néfastes de la combustion). Cette voie est la plus facile d'accès chez l'Homme, et celle qui permet la meilleure biodisponibilité et une titration aisée au quotidien mais est difficilement transposable à la médecine vétérinaire.

L'administration intraveineuse ou intrathécale permet d'obtenir des concentrations en cannabinoïdes dans le SNC importantes et des effets significatifs. Cependant elles sont destinées à rester plus anecdotiques et limitées au milieu médical hospitalier ou à la recherche, car moins accessibles d'un point de vue technique et plus invasives. D'autres voies d'administration permettant de favoriser une bonne observance et applicables au quotidien par des propriétaires d'animaux doivent donc être développées.

L'administration transcutanée paraît prometteuse ^{Dogrul 2003, Stinchcomb 2004, Challapalli & Stinchcomb 2002, Paudel 2010, Touitou 1988} et permet une libération prolongée, pertinente par exemple pour prévenir et soulager les nausées et vomissements lors d'une séance de chimiothérapie, mais doit encore être perfectionnée. Aucune formulation efficace n'est actuellement disponible sur le marché du médicament, et cette voie d'administration reste donc à l'heure actuelle cantonnée au milieu de la recherche.

La voie orale est la plus pratique à mettre en place au quotidien pour les propriétaires, mais la faible biodisponibilité et le métabolisme de premier passage hépatique limitent l'emploi de cette voie d'administration. Cependant des études ont montré ces dernières années qu'il était possible d'améliorer significativement la biodisponibilité orale des cannabinoïdes, notamment à travers des formulations en gélules contenant une émulsion de cannabinoïdes, associée ou non à des inhibiteurs de leur métabolisme. Une équipe de l'Université de Jérusalem a montré une augmentation marquée de la biodisponibilité orale, jusqu'à 9 fois supérieure pour le THC et 6 fois pour le CBD, d'une formulation PNL (Pro Nano-Liposphères) contenant une émulsion de cannabinoïdes avec entre-autres des triglycérides à chaîne moyenne et des surfactants, par rapport à une solution chez le rat ^{Cherniakov 2017a}. Lors d'essais cliniques chez l'Homme, en associant à cette formulation un inhibiteur du métabolisme hépatique, la

pipérine^{Shoba 1998, Lambert 2004, Jin & Han 2010}, l'aire sous la courbe et la C_{max} obtenues étaient significativement plus importantes pour le THC et le CBD avec la formulation pipérine-PNL qu'avec un spray buccal (Sativex)^{Cherniakov 2017b}.

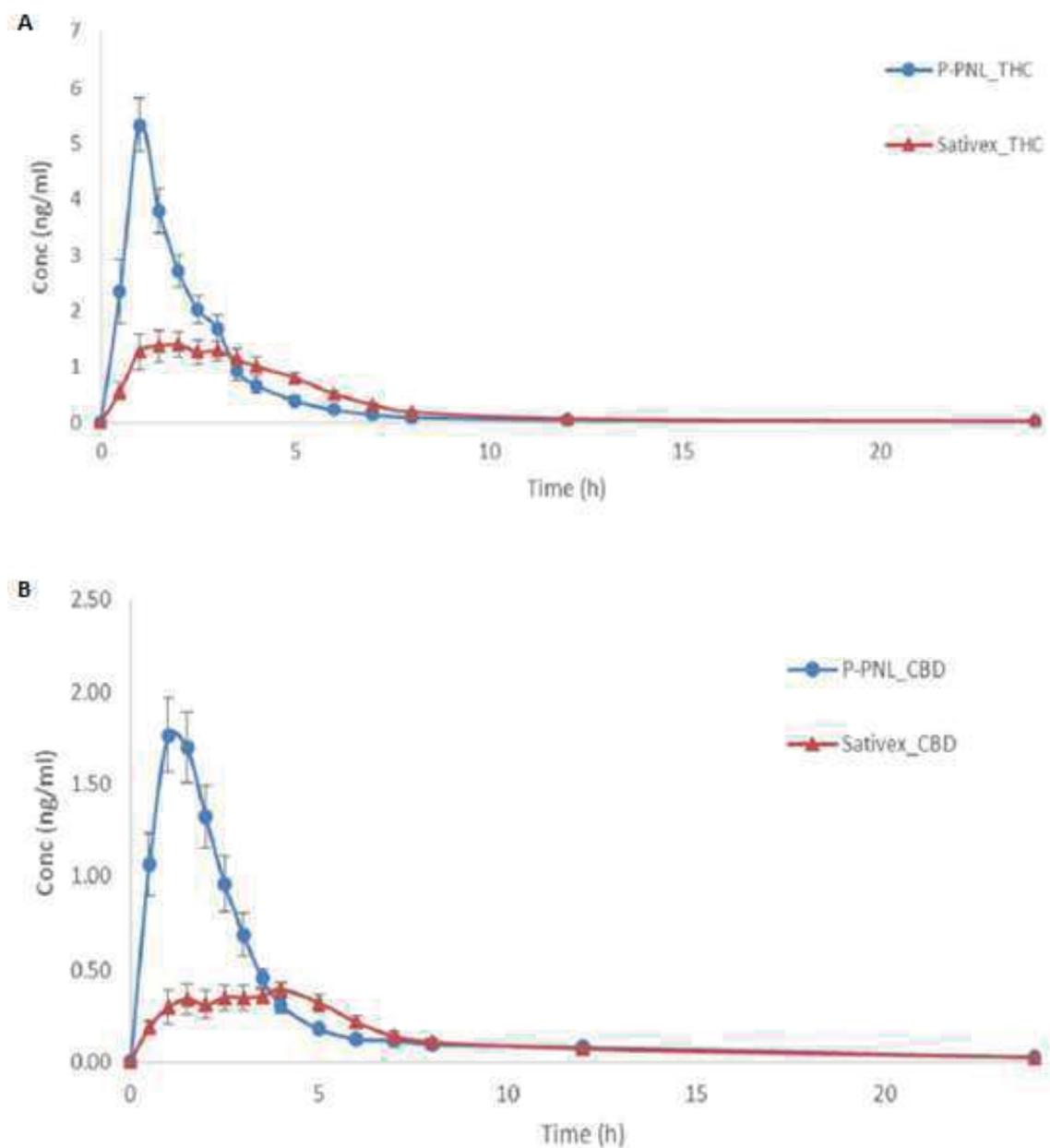


Fig. 38 – Courbes des concentrations plasmatiques en THC (A) et en CBD (B) en fonction du temps après administration d'une gélule pipérine-PNL (*en bleu*) et d'une pulvérisation de spray buccal Sativex (*en rouge*) à une dose de 10 mg de THC et de CBD (n = 9 pour tous les groupes)^{Cherniakov 2017b}

Pour conclure, les cannabinoïdes sont prometteurs dans un certain nombre d'indications thérapeutiques, en particulier dans la gestion et l'amélioration de la qualité de

vie du patient cancéreux, notamment à travers leurs effets antiémétiques et analgésiques. Ils ne sont certes pas destinés à remplacer les traitements déjà existants mais représentent une alternative intéressante comme traitements d'appoint.

De nouvelles études sont malgré tout nécessaires afin d'explorer et de préciser leurs mécanismes d'action et de déterminer leur réel impact clinique.

Les principales limites à leur utilisation, si ce n'est les difficultés législatives relatives au cannabis, sont leur lipophilie importante qui influence grandement leur pharmacologie, et les effets secondaires psychotropes des agonistes des récepteurs CB1. Ainsi, les agonistes CB2, bien que moins étudiés, méritent une attention particulière dans le développement de nouveaux médicaments, et le CBD reste extrêmement intéressant, seul ou en association avec du THC ou tout autre agoniste CB1, puisque dépourvu d'activité psychotrope et permettant une bonne potentialisation des effets recherchés de ces derniers, tout en diminuant significativement les effets secondaires ^{Attal 2004, Devinsky 2014, Izzo 2009, Russo & Guy 2005, Zhornitsky & Potvin 2012}.

Conclusion

Les cannabinoïdes, qu'ils soient endogènes ou exogènes, sont impliqués dans une myriade de processus physiologiques tels que la perception de la douleur, l'appétit et le contrôle des nausées et vomissements, les mécanismes de protection contre l'excitotoxicité, à travers leur action notamment sur les récepteurs canabinoïdes CB1 et CB2, dont l'activation au sein des cellules du système nerveux par un mécanisme de signalisation rétrograde a un effet inhibiteur sur l'excitabilité cellulaire et la libération de neurotransmetteurs. On peut donc supposer que l'engouement pour le cannabis et les cannabinoïdes de ces dernières années soit finalement justifié, du moins en partie, même si à ce jour, de nombreux mécanismes d'action des cannabinoïdes sont encore mal connus et méritent d'être précisés avant d'envisager leur démocratisation comme médicaments. Ainsi, leurs effets, bien que constatés empiriquement depuis de nombreuses années, sans toutefois pouvoir affirmer une supériorité vis-à-vis d'un placebo, restent inconstants en conditions expérimentales, les cantonnant pour le moment au rôle de traitements d'appoint en complément de traitements conventionnels. D'autres récepteurs aux cannabinoïdes, tels que les récepteurs GPR55 ou GPR118 et GPR119 ont été mis en évidence ces dernières années, nous faisant entrevoir la complexité du système endocannabinoïde, qui ne se limite pas qu'aux récepteurs CB1 et CB2 et n'a pour l'instant que partiellement été élucidé.

Le domaine dans lequel les cannabinoïdes possèderaient le plus grand potentiel thérapeutique reste le traitement et l'amélioration de la qualité de vie du patient cancéreux, sous protocole de chimiothérapie ou non, en raison de leur effet antiémétique puissant, de leurs effets analgésiques plus modestes bien que prouvés, et leurs effets antitumoraux directs et sélectifs.

Leur lipophilie marquée influence grandement la pharmacologie de ces composés, et doit être prise en compte dans le développement de voies d'administration, bien que les composés cannabimimétiques modernes synthétiques soient plus amphiphiles, permettant de plus facilement s'affranchir de cette limite. La faible biodisponibilité et le métabolisme de premier passage hépatique présent par voie orale, voie d'administration la plus aisée à mettre en place au quotidien pour un propriétaire d'animal, sont aussi des obstacles au développement de formulations à base de cannabinoïdes. Ainsi, l'administration par voie transdermique ou avec des formulations permettant d'obtenir une meilleure biodisponibilité orale tout en limitant le

métabolisme hépatique paraissent particulièrement prometteuses mais méritent encore d'être développées.

Les effets secondaires psychotropes liés à l'activation des récepteurs CB1 conduit à considérer en première intention les agonistes sélectifs des récepteurs CB2 comme candidats potentiels. Cependant, il serait dommage d'exclure d'emblée les agonistes CB1, puisque dans de nombreux cas, ces effets secondaires (dysphorie et étourdissements notamment) ne sont pas systématiques aux doses envisagées, sont d'intensité très modérée, rétrocedent dès l'arrêt du traitement, et sont efficacement prévenus par la co-administration avec un modulateur allostérique des récepteurs CB1, le CBD. Des effets plus sévères ont été mis en évidence (panique, voire psychose, par exemple) mais suite à la consommation de doses très importantes ou suite à une administration intraveineuse. Ils ne doivent pas être négligés et font envisager avec prudence l'emploi des cannabinoïdes chez les patients à risque (chez l'Homme, patients avec des antécédents psychiatriques par exemple), mais ne sont que très rarement rapportés par d'autres voies d'administration et à des doses plus faibles (formulations disponibles à l'étranger, Marinol (dronabinol) ou Cesamet (nabilone) par exemple aux Etats-Unis).

Les blocages politiques et légaux sont, à l'heure actuelle, le principal frein au développement des cannabinoïdes en clinique et en recherche, bien que les données disponibles soient encourageantes.

En résumé, le " système cannabinoïde ", bien représenté dans le système nerveux central et périphérique, est avant tout un système endogène mettant en jeu des neuromédiateurs amphiphiles (AEA, 2-AG et 2-AGE) qui réalisent un contrôle rétrograde fin de l'activité du neurone présynaptique et de ses capacités de sécrétion de neuromédiateurs. Il apparait donc comme un système de contrôle assez large des réseaux neuronaux (qui ne sont, à l'heure actuelle, que partiellement identifiés), non seulement dans la qualité de la transmission nerveuse mais aussi dans les possibilités de survie des cellules nerveuses. Son étude revêt donc une importance singulière et constitue une opportunité réelle, non seulement dans la compréhension de nombreuses fonctions centrales interdépendantes, de la cognition et la gestion de la motricité volontaire à l'intégration et la mémorisation des émotions et en particulier de la douleur, mais aussi des modalités de survie et de protection cellulaire.

Ces recherches fondamentales supplémentaires devraient déboucher à long terme sur une meilleure prise en compte de la qualité de vie et du confort d'un traitement complet pour les patients et une gestion clinique plus globale et donc plus humaine.

Table des illustrations

Figures :

Figure 1 : Structure générale d'un neurone	17
Figure 2A : Répartition des ions majoritaires de part et d'autres de la membrane plasmique	18
Figure 2B : Fonctionnement de la pompe Na^+/K^+ ATM-dépendante	18
Figure 3 : Le potentiel d'action	19
Figure 4 : Représentation d'une synapse chimique classique	20
Figure 5 : Localisation synaptique des récepteurs cannabinoïdes, libération et recapture des endocannabinoïdes	22
Figure 6 : Formule topologique du Δ^9 -THC et du Δ^8 -THC	24
Figure 7 : Formule topologique du HU-210	25
Figure 8 : Formule topologique du CP 55,940	25
Figure 9 : Formule topologique de la pravadoline	26
Figure 10 : Formule topologique du WIN 55,212-2 et du JWH-015	27
Figure 11 : Formule topologique de l'anandamide et de la methanandamine	28
Figure 12 : Formule topologique du 2-AG (2-arachidonoylglycérol) et du 2-AGE (2-arachidonyl-glycéryl-éther)	29
Figure 13 : Formule topologique du rimonabant (SR141716A) et SR144528	30
Figure 14 : Formule topologique du LY320135	31
Figure 15 : Formule topologique de l'AM630	31
Figure 16 : Formule topologique du cannabidiol	32
Figure 17 : Formule topologique de l'AM404	33
Figure 18 : Illustration de deux voies de synthèse du céramide par hydrolyse de la sphingomyéline	39
Figure 19 : Voies de transduction impliquées dans le contrôle de la survie cellulaire par le système endocannabinoïde à travers la synthèse de céramide	40
Figure 20 : Voies de transduction impliquées dans l'action des cannabinoïdes sur les récepteurs CB1 et CB2	43
Figure 21 : Le lobe frontal du cortex cérébral	45
Figure 22 : L'hippocampe	45
Figure 23 : L'amygdale	47
Figure 24 : Le thalamus	48
Figure 25 : Le noyau accumbens et l'aire tegmentaire ventrale	49
Figure 26 : La substantia nigra	50
Figure 27 : Régulation de la motricité volontaire par la Substantia Nigra	51
Figure 28 : Le cervelet	52
Figure 29 : Structure histologique de la barrière alvéolo-capillaire	58
Figure 30 : Concentrations plasmatiques moyennes en Δ^9 -THC pendant la consommation d'une cigarette contenant de la marijuana à 1,75% et 3,55% de THC	60

Figure 31 : Courbes représentant l'évolution de la concentration plasmatique en THC en fonction du temps pour 6 individus après consommation d'une cigarette contenant 3,55% de THC	60
Figure 32 : Concentrations plasmatiques en cannabinoïdes obtenues après application d'un patch contenant 26,5mg/g de Δ^8 -THC sur 12 rats	65
Figure 33 : Concentrations plasmatiques en CBD obtenues après application d'un gel contenant du CBD, ou du CBD et un agent améliorant l'absorption, le diéthylène glycol monoéthyl éther	66
Figure 34 : Concentrations moyennes plasmatiques sur 12 individus après A : administration orale de 20mg de THC, et B : administration orale de 20mg de THC et 40mg de CBD	68
Figure 35 : Représentation topologique du 11-OH-THC	70
Figure 36 : Représentation topologique du 11-nor-9-carboxy-THC	70
Figure 37 : Résumé des voies métaboliques majoritaires du THC	71
Figure 38 : Courbes des concentrations plasmatiques en THC (A) et en CBD (B) en fonction du temps après administration d'une gélule pipérine-PNL (<i>en bleu</i>) et d'une pulvérisation de spray buccal Sativex (<i>en rouge</i>) à une dose de 10 mg de THC et de CBD	82

Tableaux :

Tableau 1 : Les ligands des récepteurs cannabinoïdes et leurs effets	34
Tableau 2 : Neurolocalisation des récepteurs cannabinoïdes et effets biologiques de stimulations agonistes	56

Bibliographie

Abadji V. et al. (1994) *(R)-Methanandamide: A Chiral Novel Anandamide Possessing Higher Potency and Metabolic Stability*. J of Med Chem, 37(12), 1889–1893.

Abrams D.I. et al. (2007) *Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: A randomized placebo-controlled trial*. Neurology, 68(7), 515–521

Abrams D.I. et al. (2011) *Cannabinoid-opioid interaction in chronic pain*. Clin Pharmacol Ther 90(6): 844-851

Acquas E et al. (2000) *Cannabinoid CB1 receptor agonists increase rat cortical and hippocampal acetylcholine release in vivo*. Eur J Pharmacol 401:179–185

Adami M et al. (2002) *Gastric antisecretory role and immunohistochemical localization of cannabinoid receptors in the rat stomach*. Br J Pharmacol 135:1598–1606

Adams I.B. et al. (1998) *Assessment of anandamide interaction with the cannabinoid brain receptor: SR 141716A antagonism studies in mice and autoradiographic analysis of receptor binding in rat brain*. J Pharmacol Exp Ther 284:1209–1217.

Ajurell S. et al. (1981) *Interactions of A 1-tetrahydrocannabinol with cannabitol and cannabidiol following oral administration in man. Assay of cannabitol and cannabidiol by mass fragmentography*. Experientia, 37(10), 1090–1092.

Ahmedzai S et al. (1983) *Anti-emetic efficacy and toxicity of nabilone, a synthetic cannabinoid, in lung cancer chemotherapy*. Br J Cancer, 48:657–63

Aldrich M, Mathre M. (1997) *History of therapeutic cannabis*. In : Mathre M, editor. Cannabis in medical practice. NC: McFarland & Co, Publishers: Jefferson; p. 35–55.

Arévalo-Martín Á. Et al. (2003) *Therapeutic Action of Cannabinoids in a Murine Model of Multiple Sclerosis*. J Neurosci, 23(7), 2511–2516

Atkinson H.C. et al. (1988) *Drugs in Human Milk*. Clin Pharmacokin, 14(4), 217–240

Attal N. et al. (2004) *Are oral cannabinoids safe and effective in refractory neuropathic pain?* Eur J Pain, 8(2), 173–177

Azorlosa J.L. et al. (1992) *Marijuana smoking: effect of varying delta 9-tetrahydrocannabinol content and number of puffs*. 261(1):114-22. (Abstr.) In "Huestis, M. A. (2007). Human

Cannabinoid Pharmacokinetics. *Chem Biodivers*, 4(8), 1770–1804"

Badowski M.E. (2017) *A review of oral cannabinoids and medical marijuana for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a focus on pharmacokinetic variability and pharmacodynamics*. *Cancer Chemother Pharmacol*, 80(3), 441–449

Baker D. et al. (2001) *Endocannabinoids control spasticity in a multiple sclerosis model*. *FASEB*, 15(2), 300–302.

Barnett G. et al. (1982) *Kinetic study of smoking marijuana*. *J Pharmacokin Biopharm*, 10(5), 495–506

Basbaum A.I., Fields H.L. (1978) *Endogenous pain control mechanisms: Review and hypothesis*. *Ann Neurol*, 4(5), 451–462.

Bayewitch M et al. (1995) *The peripheral cannabinoid receptor: adenylyl cyclase inhibition and G protein coupling*. *FEBS Lett* 375:143–147

Bayewitch M et al. (1996) *(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol antagonizes the peripheral cannabinoid receptor-mediated inhibition of adenylyl cyclase*. *J Biol Chem* 271:9902–9905.

Beal J.E. et al. (1995) *Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS*. *J Pain Symptom Manag*, 10(2), 89–97.

Bell MR et al. (1991) *Antinociceptive (aminoalkyl)indoles*. *J Med Chem* 34:1099–1110

Benito C. et al. (2003) *Cannabinoid CB2 Receptors and Fatty Acid Amide Hydrolase Are Selectively Overexpressed in Neuritic Plaque-Associated Glia in Alzheimer's Disease Brains*. *J Neurosci*, 23(35), 11136–11141.

Benito C. et al. (2005) *A Glial Endogenous Cannabinoid System Is Upregulated in the Brains of Macaques with Simian Immunodeficiency Virus-Induced Encephalitis*. *J Neurosci*, 25(10), 2530–2536.

Benowitz N. (1990) *Clinical pharmacology of inhaled drugs of abuse: implications in understanding nicotine dependence*. In: Chiang CN, Hawks RL, eds. *Research findings on smoking of abused substances*. Washington. NIDA Res Monogr 99:12-25

Benowitz, N. L. et al. (1980). *Metabolic and psychophysiologic studies of cannabidiol-hexobarbital interaction*. *Clin Pharmacol Ther*, 28(1), 115–120

Ben-Shabat S et al. (1998) *An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity*. *Eur J Pharmacol* 353:23–31

Bhandari P. (2012) *Recent advances in pharmacotherapy of chemotherapy-induced nausea and vomiting*. J Adv Pharmac Technol Res, 3(4), 202-209

Bifulco M., Di Marzo V. (2002) *Targeting the endocannabinoid system in cancer therapy: A call for further research*. Nature Med 8(6), 547–550.

Bisogno T. et al. (2001) *Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide*. Br Pharmacol, 134(4), 845–852

Black N. et al. (2019) *Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders a systematic review and meta-analysis*. Lancet Psychiatry 6(12): 995-1010

Blackard C., Tennes K. (1984) *Human Placental Transfer of Cannabinoids*. New England J Med, 311(12), 797–797

Blázquez C. et al. (1999) *The stimulation of ketogenesis by cannabinoids in cultured astrocytes defines carnitine palmitoyltransferase I as a new ceramide-activated enzyme*. J Neurochem 72, 1759–1768

Blázquez C. et al. (2000) *De novo-synthesized ceramide signals apoptosis in astrocytes via extracellular signal-regulated kinase*. FASEB J. 14, 2315–2322

Blazquez C. et al. (2003). *Inhibition of tumor angiogenesis by cannabinoids*. FASEB, 17, 529-531

Bornheim L.M. et al. (1995) *Effect of cannabidiol pretreatment on the kinetics of tetrahydrocannabinol metabolites in mouse brain*. Drug Metab Dispos ; 23(8): 825-31

Bouaboula M et al. (1995) *Activation of mitogen-activated protein kinases by stimulation of the central cannabinoid receptor CB1*. Biochem J 312:637–641.

Bouaboula M et al. (1997) *A selective inverse agonist for central cannabinoid receptor inhibits mitogen-activated protein kinase activation stimulated by insulin or insulin-like growth factor 1. Evidence for a new model of receptor/ligand interactions*. J Biol Chem, 272:22330–22339

Bourgès-Abella N. "Le lobule pulmonaire", cours magistral, 2008.

Bow E.W., Rimoldi J.M. (2016) *The structure-function relationships of classical cannabinoids : CB1/CB2 Modulation*. Persp Med Chem 8: 17–39

Breivogel C.S. et al. (1997) *Regional differences in cannabinoid receptor/Gprotein coupling in rat brain*. J Pharmacol Exp Ther 282:1632–1642

- Breivogel C.S. et al. (1998) *Cannabinoid receptor agonist efficacy for stimulating [³⁵S]GTP S binding to rat cerebellar membranes correlates with agonist-induced decreases in GDP affinity*. J Biol Chem 273:16865–16873.
- Brenowitz S.D., Regehr W.G. (2003) *Calcium dependence of retrograde inhibition by endocannabinoids at synapses onto Purkinje cells*. J Neurosci 23:6373–6384
- Bret L. « Physiologie nerveuse », cours magistral, PASS, Science Plus 2019
- Bridges D et al. (2003) *Localisation of cannabinoid receptor 1 in rat dorsal root ganglion using in situ hybridisation and immunohistochemistry*. Neuroscience 119:803–812
- Bronson M. et al. (1984) *Distribution and disposition of delta-9 tetrahydrocannabinol (THC) in different tissues of the rat*. In : *The cannabinoids : Chemical, pharmacologic, and therapeutic effects*. Agurell S. et al. Academic press : New-York ; 309-317
- Bryne John (2013) *Feedback/recurrent inhibition: Feedback inhibition in microcircuits*. Neuroscience Online. University of Texas Health Center [en ligne]. Disponible sur : <https://web.archive.org/web/20131203010009/http://neuroscience.uth.tmc.edu/s1/introduction.html> - Archive du 03/12/2013 [consulté le 23 Septembre 2020]
- Buckley N.E. et al. (1998) *Expression of the CB1 and CB2 receptor messenger RNAs during embryonic development in the rat*. Neuroscience 82:1131–1149
- Burdyga, G. (2004). *Expression of Cannabinoid CB1 Receptors by Vagal Afferent Neurons Is Inhibited by Cholecystokinin*. Journal of Neuroscience, 24(11), 2708–2715
- Burkey T.H. et al. (1997) *Relative efficacies of cannabinoid CB1 receptor agonists in the mouse brain*. Eur J Pharmacol 336:295–298
- Calalb M.B. et al. (1995) *Tyrosine phosphorylation of focal adhesion kinase at sites in the catalytic domain regulates kinase activity: a role for Src family kinases*. Mol Cell Biol 15 (2): 954–63
- Calignano A et al. (1998) *Control of pain initiation by endogenous cannabinoids*. Nature 394:277–281
- Carracedo, A. et al. (2004) *Ceramide sensitizes astrocytes to oxidative stress: protective role of cannabinoids*. Biochem J 380(2), 435–440
- Carrier, E.J. et al. (2004). *Cultured Rat Microglial Cells Synthesize the Endocannabinoid 2-Arachidonylglycerol, Which Increases Proliferation via a CB2 Receptor-Dependent Mechanism*. Mol Pharmacol, 65(4), 999–1007.

Casanova M. L. (2003). *Inhibition of skin tumor growth and angiogenesis in vivo by activation of cannabinoid receptors*. J Clin Invest, 111(1), 43–50.

Caulfield M.P., Brown DA (1992) *Cannabinoid receptor agonists inhibit Ca current in NG108-15 neuroblastoma cells via a pertussis toxin-sensitive mechanism*. Br J Pharmacol 106:231–232

Centonze D. et al. (2007a) *The endocannabinoid system is dysregulated in multiple sclerosis and in experimental autoimmune encephalomyelitis*. Brain, 130(10), 2543–2553.

Centonze D. et al. (2007b) *The (Endo)Cannabinoid System in Multiple Sclerosis and Amyotrophic Lateral Sclerosis*. Neuroinflam Neuron Death Rep, 171–186.

Challapalli P.V., Stinchcomb A.L. (2002) *In vitro experiment optimization for measuring tetrahydrocannabinol skin permeation*. Internat J Pharmac, 241(2), 329–339.

Chan H.S. et al. (1987) *Nabilone versus prochlorperazine for control of cancer chemotherapy-induced emesis in children : a double-blind, crossover trial*. Pediatrics, 79:946–52. In "Ware M. et al (2008) A review of nabilone in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Ther Clin Risk Manag, Volume 4, 99–107"

Chang A. E. et al. (1979) *Delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic in cancer patients receiving high-dose methotrexate. A prospective, randomized, evaluation*. Ann Intern Med. 91, 819-824

Chapman V. et al. (1999) *The cannabinoid CB1 receptor antagonist, SR141716A, selectively facilitates nociceptive responses of dorsal horn neurones in the rat*. Br J Pharmacol 127, 1765– 1767

Chen K et al. (2003) *Long-term plasticity of endocannabinoid signaling induced by developmental febrile seizures*. Neuron 39:599–611

Cherniakov I. et al. (2017a) *The effect of Pro NanoLipospheres (PNL) formulation containing natural absorption enhancers on the oral bioavailability of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) in a rat model*. Eur J Pharmac Sci, 109, 21–30

Cherniakov I. et al. (2017b) *Piperine-PNL as a novel oral delivery system of CB - PK evaluation in healthy volunteers in comparison to buccal spray administration*. J Control Rel, 266, 1–7.

Childers S.R. et al. (1994) *Effects of anandamide on cannabinoid receptors in rat brain membranes*. Biochem Pharmacol 47(4):711–715

- Childers S.R., Deadwyler S.A. (1996) *Role of cyclic AMP in the actions of cannabinoid receptors*, *Biochem Pharmacol* 52(6), 0–827.
- Christopoulos A et al. (2001) *Pharmacological analysis of cannabinoid receptor activity in the rat vas deferens*. *Br J Pharmacol* 132:1281–1291.
- Chung, H. et al. (2019). *Cannabidiol binding and negative allosteric modulation at the cannabinoid type 1 receptor in the presence of delta-9-tetrahydrocannabinol: An In Silico study*. *PLOS ONE*, 14(7), e0220025.
- Clark W.C. et al. (1981) *Effects of moderate and high doses of marijuana on thermal pain : a sensory decision theory analysis*. *J Clin Pharmacol* 21, 299S– 310S
- Cobb S.R. et al. (1995) *Synchronization of neuronal activity in hippocampus by individual GABAergic interneurons*. *Nature*. 378 (6552): 75–8
- Coutts A.A. et al. (2000) *Comparison of novel cannabinoid partial agonists and SR141716A in the guinea-pig small intestine*. *Br J Pharmacol* 129:645–652
- Coutts A.A. et al. (2002) *Localisation of cannabinoid CB(1) receptor immunoreactivity in the guinea pig and rat myenteric plexus*. *J Comp Neurol* 448:410–422
- Craib S.J. et al. (2001) *A possible role of lipoxygenase in the activation of vanilloid receptors by anandamide in the guinea-pig bronchus*. *Br J Pharmacol* 134:30–37.
- Crawford S.M., Buckman R. (1986) *Nabilone and metoclopramide in the treatment of nausea and vomiting due to cisplatinum : a double blind study*. *Med Oncol Tumor Pharmacother*, 3:39–42
- D’Ambra T.E. et al. (1992) *Conformationally restrained analogues of pravadoline: nanomolar potent enantioselective, (aminoalkyl)indole agonists of the cannabinoid receptor*. *J Med Chem* 35:124–135
- D’Souza D.C. et al. (2004) *The Psychotomimetic Effects of Intravenous d9-THC in Healthy Individuals Implications for Psychosis*. *Neuropsychopharmacology*, 29(8), 1558–1572.
- Darmani N. A. (2001) *Delta-9-tetrahydrocannabinol differentially suppresses cisplatin-induced emesis and indices of motor function via cannabinoid CB1 receptors in the least shrew*. *Pharmacol Biochem Behav*, 69(1-2), 239–249.
- Derkinderen P. et al. (1996) *Regulation of a Neuronal Form of Focal Adhesion Kinase by Anandamide*. *Science*, 273(5282), 1719–1722.

- Devane W.A. et al. (1992) *Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor*. Science (Wash DC) 258:1946–1949.
- Devinsky O. et al. (2014) *Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders*. Epilepsia, 55(6), 791–802
- Di Marzo V et al. (2000) *Neurobehavioral activity in mice of N-vanillylarachidonyl-amide*. Eur J Pharmacol 406:363–374.
- Diana M.A. et al. (2002) *Short-term retrograde inhibition of GABAergic synaptic currents in rat Purkinje cells is mediated by endogenous cannabinoids*. J Neurosci 22:200–208
- Dogrul A. et al. (2003) *Topical cannabinoid antinociception synergy with spinal sites*. Pain, 105(1), 11–16.
- Drew L. J. et al. (2000) *Activation of spinal cannabinoid 1 receptors inhibits C-fibre driven hyperexcitable neuronal responses and increases [35S]GTP γ S binding in the dorsal horn of the spinal cord of noninflamed and inflamed rats*. Eur J Neurosci 12, 2079– 2086
- Egertová M, Elphick M.R. (2000) *Localisation of cannabinoid receptors in the rat brain using antibodies to the intracellular C-terminal tail of CB*. J Comp Neurol 422:159–171
- Einhorn L.H. et al. (1981) *Nabilone : An effective antiemetic in patients receiving cancer chemotherapy*. J Clin Pharmacol, 21(suppl):64–69.
- Eissenstat M.A. et al. (1995) *Aminoalkylindoles: structure-activity relationships of novel cannabinoid mimetics*. J Med Chem 38:3094–3105
- Ellis R. J. et al. (2008) *Smoked Medicinal Cannabis for Neuropathic Pain in HIV: A Randomized, Crossover Clinical Trial*. Neuropsychopharmacology, 34(3), 672–680
- Fabre L.F., McLendon D. (1981) *The efficacy and safety of nabilone (a synthetic cannabinoid) in the treatment of anxiety*. J Clin Pharmacol, 21:377S
- Facchinetti F. et al. (2002) *Cannabinoids ablate release of TNF α in rat microglial cells stimulated with lypopolysaccharide*. Glia, 41(2), 161–168.
- Faris P.L. et al. (1983) *Evidence for the neuropeptide cholecystinin as an antagonist of opiate analgesia*. Science, 219, 310±312
- Farquhar-Smith WP et al. (2000) *Cannabinoid CB(1) receptor expression in rat spinal cord*. Mol Cell Neurosci 15:510–521

Felder C.C et al. (1994) *Cannabinoid agonists stimulate both receptor- and non-receptor-mediated signal transduction pathways in cells transfected with and expressing cannabinoid receptor clones*. Mol Pharmacol ;46(2):397. In : "Howlett A. C. et al. (2002) International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. Pharmacological Reviews, 54(2), 161–202"

Felder C.C. et al. (1993) *Anandamide, an endogenous cannabimimetic eicosanoid, binds to the cloned human cannabinoid receptor and stimulates receptor-mediated signal transduction*. Proc Natl Acad Sci USA 90:7656–7660

Felder C.C. et al. (1995) *Comparison of the pharmacology and signal transduction of the human cannabinoid CB1 and CB2 receptors*. Mol Pharmacol 48:443–450. In : "Howlett A. C. et al. (2002) International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. Pharmacol Rev, 54(2), 161–202"

Felder C.C. et al. (1998) *LY320135, a novel cannabinoid CB1 receptor antagonist, unmasks coupling of the CB1 receptor to stimulation of cAMP accumulation*. J Pharmacol Exp Ther 284:291–297

Felder C.C., Glass M. (1998) *Cannabinoid receptors and their endogenous agonists*. Annu Rev Pharmacol Toxicol 38(1):179–200

Friedman D., Sirven J. I. (2017) *Historical perspective on the medical use of cannabis for epilepsy: Ancient times to the 1980s*. EpilBehav, 70, 298–301.

Galiegue S. et al. (1995) *Expression of Central and Peripheral Cannabinoid Receptors in Human Immune Tissues and Leukocyte Subpopulations*. Eur J Biochem, 232(1), 54–61.

Gallant M et al. (1996) *New class of potent ligands for the human peripheral cannabinoid receptor*. Bioorg Med Chem Lett 6:2263–2268

Galve-Roperh, I. et al. (2000) *Anti-tumoral action of cannabinoids: involvement of sustained ceramide accumulation and extracellular signal regulated kinase activation*. Nat. Med. 6, 313–319

Garrett E. R., Hunt A.C. (1977) *Pharmacokinetics of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol in Dogs*. J Pharmac Sci, 66(3), 395–407.

Gebremedhin D et al. (1999) *Cannabinoid CB1 receptor of cat cerebral arterial muscle functions to inhibit L-type Ca² channel current*. Am J Physiol 276:H2085–H2093. (Abstr.) In : "Howlett A. C. et al. (2002) International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. Pharmacolo Rev, 54(2), 161–202"

- Gérard C.M. et al. (1991) *Molecular cloning of a human cannabinoid receptor which is also expressed in testis*. *Biochem J* 279:129–134
- Gessa G.L. et al. (1997) *Inhibition of hippocampal acetylcholine release by cannabinoids: reversal by SR141716A*. *Eur J Pharmacol* 327:R1–R2.
- Gessa G.L. et al. (1998) *Cannabinoids decrease acetylcholine release in the medial-prefrontal cortex and hippocampus, reversal by SR 141716A*. *Eur J Pharmacol* 355:119–124
- Gieringer D. et al. (2004) *Cannabis Vaporizer Combines Efficient Delivery of THC with Effective Suppression of Pyrolytic Compounds*. *J Cannabis Ther* (1):2-27
- Glass M et al. (1997) *Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain*. *Neuroscience* 77:299–318
- Gomez del Pulgar T. et al. (2002) *Cannabinoids protect astrocytes from ceramide induced apoptosis through the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B pathway*. *J Biol Chem* 277, 36527–36533
- Gonsiorek W. (2000) *Endocannabinoid 2-arachidonyl glycerol is a full agonist through human type 2 cannabinoid receptor : antagonism by anandamide*. *Mol Pharmacol* 57(5):1045–1050
- Green K. (1999) *Marihuana and Intraocular Pressure*. In: Nahas G.G., Sutin K.M., Harvey D., Agurell S., Pace N., Cancro R. (eds) *Marihuana and Medicine*. Humana Press, Totowa, NJ.
- Greenough A. et al. (1998) *Untangling the effects of hunger, anxiety, and nausea on energy intake during intravenous cholecystokinin octapeptide (CCK-8) infusion*. *Physiol Behav* 1998 ; 65 (2) : 303-10
- Griffin G et al. (1998) *Evaluation of cannabinoid receptor agonists and antagonists using the guanosine-5'-O-(3-[35S]thio)-triphosphate binding assay in rat cerebellar membranes*. *J Pharmacol Exp Ther* 285:553–560
- Guy G.W., Robson P.J. (2004) *A Phase I, Double-Blind, Three-Way Crossover Study to Assess the Pharmacokinetic Profile of Cannabis Based Medicine Extract (CBME) Administered Sublingually in Variant Cannabinoid Ratios in Normal Healthy Male Volunteers*, *J. Cannabis Ther.* 2004, 3, 121.
- Guzmán M. (2003) *Cannabinoids: potential anticancer agents*. *Nature Rev Cancer*, 3(10), 745–755.

Guzmán M. et al.(2001). *Ceramide a new second messenger of cannabinoid action*. Trends Pharmacol Sci, 22(1), 19–22.

Guzmán M., Sánchez C. (1999) *Effects of cannabinoids on energy metabolism*. Life Sci. 65,657–664

Haimovitz-Friedman A. (1994) *Ionizing radiation acts on cellular membranes to generate ceramide and initiate apoptosis*. J Exp Med. 180(2): 525–535

Hajos N et al. (2000) *Cannabinoids inhibit hippocampal GABAergic transmission and network oscillations*. Eur J Neurosci 12:3239–3249

Hajos N et al. (2001) *Novel cannabinoid-sensitive receptor mediates inhibition of glutamatergic synaptic transmission in the hippocampus*. Neuroscience 106:1–4

Hajos N, Freund TF (2002) *Pharmacological separation of cannabinoid sensitive receptors on hippocampal excitatory and inhibitory fibers*. Neuropharmacology 43:503–510

Halldin M.M. et al. (1982) Drug Metab. Dispos. 10,297. In "Huestis, M. A. (2007). Human Cannabinoid Pharmacokinetics. Chem Biodiv, 4(8), 1770–1804"

Hammell D. C. et al. (2015) *Transdermal cannabidiol reduces inflammation and pain-related behaviours in a rat model of arthritis*. Eur J Pain, 20(6), 936–948.

Hampson A. J. et al. (1998) *Cannabidiol and (-)Δ⁹-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants*. Proceed Natl Acad Sci, 95(14), 8268–8273

Hannun Y. A., Obeid L. M. (2008) *Principles of bioactive lipid signalling: lessons from sphingolipids*. Nat Rev Mol Cell Biol, 9(2), 139–150

Hanus L et al. (2001) *2-Arachidonyl glyceryl ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB₁ receptor*. Proc Natl Acad Sci USA 98:3662–3665

Harvey D.J. (2001) in Marijuana and Medicine J, Eds. G. G. Nahas, K. M. Sutin, D. J. Harvey, S. Agurell, Humana Press, Totowa, p. 91. In "Huestis, M. A. (2007). Human Cannabinoid Pharmacokinetics. Chem Biodiv, 4(8), 1770–1804"

Harvey D.J. et al. (1979) in *Marijuana: Biological Effects*. J, Eds. G. G. Nahas, W. D. M. Paton, Pergamon Press, Oxford, p. 45

Hebb A.L. et al. (2005) *Cholecystinin and endogenous opioid peptides: interactive influence on pain, cognition, and emotion*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2005 ; 29 (8) : 1225-38

Heishman, S. J. et al. (1989). *Effects of tetrahydrocannabinol content on marijuana smoking behavior, subjective reports, and performance*. *Pharmacol Biochem Behav*, 34(1), 173–179.

Henry DJ, Chavkin C (1995) *Activation of inwardly rectifying potassium channels (GIRK1) by co-expressed rat brain cannabinoid receptors in Xenopus oocytes*. *Neurosci Lett* 186:91–94

Herkenham M et al. (1991) *Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: a quantitative in vitro autoradiographic study*. *J Neurosci* 11:563–583

Hillard CJ et al. (1999) *Synthesis and characterization of potent and selective agonists of the neuronal cannabinoid receptor (CB1)*. *J Pharmacol Exp Ther* 289:1427–1433. In : "Howlett A. C. et al. (2002) *International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors*. *Pharmacol Rev*, 54(2), 161–202"

Hodge, G. K., Butcher, L. L. (1980). *Pars compacta of the substantia nigra modulates motor activity but is not involved importantly in regulating food and water intake*. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 313(1), 51–67

Hohmann A.G. et al. (1995) *Inhibition of noxious stimulus-evoked activity of spinal cord dorsal horn neurons by the cannabinoid WIN 55,212-2*. *Life Sci* 56, 2111 –2119

Hohmann A.G. et al. (1998) *Cannabinoid modulation of wide dynamic range neurons in the lumbar dorsal horn of the rat by spinally administered WIN55,212-2*. *Neurosci Lett* 257, 1–4.

Hohmann A.G. et al. (1999) *Pre- and postsynaptic distribution of cannabinoid and mu opioid receptors in rat spinal cord*. *Brain Res* 822, 17–25

Hohmann A.G. et al. (2004) *Selective activation of cannabinoid CB2 receptors suppresses hyperalgesia evoked by intradermal capsaicin*. *J Pharmacol Exp Ther* 308:446–453

Hohmann A.G., Herkenham M (1999a) *Cannabinoid receptors undergo axonal flow in sensory nerves*. *Neuroscience* 92:1171–1175

Hohmann A.G., Herkenham M (1999b) *Localization of central cannabinoid CB1 receptor messenger RNA in neuronal subpopulations of rat dorsal root ganglia: a double-label in situ hybridization study*. *Neuroscience* 90:923–931

Hohmann A.G., Walker J. M. (1999) *Cannabinoid suppression of noxious heat-evoked activity in wide dynamic range neurons in the lumbar dorsal horn of the rat*. *J Neurophysiol* 81, 575– 583

Hollister L.E. et al. (1971) *Hunger and appetite after single doses of marijuana, alcohol, and dextroamphetamine*. *Clin Pharmacol Ther*, 12(1), 44–49

- Hollister L.E. et al. (1974) *Structure-Activity Relationships in Man of Cannabis Constituents, and Homologs and Metabolites of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol*. *Pharmacology*, 11(1), 3–11
- Hollister L.E., Gillespie H. (1975) *Interactions in man of delta-9-tetrahydrocannabinol: II. Cannabidiol and cannabinol*. *Clin Pharmacol Ther* ; 18(1):80-3
- Hosohata K et al. (1997a) *AM630 is a competitive cannabinoid receptor antagonist in the guinea pig brain*. *Life Sci* 61:PL115–PL118
- Hosohata Y et al. (1997b) *AM630 antagonism of cannabinoid-stimulated [35 S]GTP S binding in the mouse brain*. *Eur J Pharmacol* 321:R1–R3
- Houser S.J. et al. (2000) *Dynorphin B and spinal analgesia induction of antinociception by the cannabinoids CP55,940, Δ^9 -THC and anandamide*. *Brain Res*, 857(1-2), 337–342.
- Howlett A.C. (1995) *Cannabinoid compounds and signal transduction mechanisms, in Cannabinoid Receptors (Pertwee RG ed) pp 167–204, Academic Press, London*. In "Mackie K. (2005) Distribution of Cannabinoid Receptors in the Central and Peripheral Nervous System. *Cannabinoids*, 299–325"
- Howlett A.C. , Mukhopadhyay S. (2000). *Cellular signal transduction by anandamide and 2-arachidonoylglycerol*, *Chem Phys Lipids* 108(1-2), 53–70.
- Howlett A.C. et al. (1986) *Involvement of Gi in the inhibition of adenylate cyclase by cannabimimetic drugs*. *Mol Pharmacol* 29:307–313. In : "Howlett A. C. et al. (2002) International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. *Pharmacol Rev*, 54(2), 161–202"
- Huestis M.A. (1992a). *Blood Cannabinoids. I. Absorption of THC and Formation of 11-OH-THC and THCCOOH During and After Smoking Marijuana*. *J Anal Tox*, 16(5), 276–282
- Huestis M.A., (1992b) Characterization of the absorption phase of MJ smoking. *Clin Pharm Ther*, 52(1), 31–41.
- Hunt C.A. et al. (1981) *Evidence that cannabidiol does not significantly alter the pharmacokinetics of tetrahydrocannabinol in man*. *J Pharmacokin Biopharm*, 9(3), 245–260. In "Huestis, M. A. (2007). Human Cannabinoid Pharmacokinetics. *Chem Biodiv*, 4(8), 1770–1804"
- Ibrahim M.M. et al. (2003) *Activation of CB2 cannabinoid receptors by AM1241 inhibits experimental neuropathic pain: pain inhibition by receptors not present in the CNS*. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:10529–10533

Instituts de Recherche en Santé du Canada (IRSC) : Institut des neurosciences, de la santé mentale et des toxicomanies - Denis Paquet (2002) *Le cerveau à tous les niveaux! LES CENTRES DU PLAISIR* [en ligne] Disponible sur : https://lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d_03/d_03_cr/d_03_cr_que/d_03_cr_que.html [consulté le 22 Août 2020]

Iskedjian M. et al. (2006) *Meta-analysis of cannabis based treatments for neuropathic and multiple sclerosis-related pain*. *Curr Med Res Op*, 23(1), 17–24

Izzo A.A. et al. (1998) *Excitatory transmission to the circular muscle of the guinea-pig ileum: evidence for the involvement of cannabinoid CB1 receptors*. *Br J Pharmacol* 124:1363–1368

Izzo A.A. et al. (1999) *The role of cannabinoid receptors in intestinal motility, defaecation and diarrhoea in rats*. *Eur J Pharmacol* 384:37–42

Izzo A.A. et al. (2009) *Non-psychotropic plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb*. *Trends Pharmacol Sci*, 30(10), 515–527

Jansen E.M., et al. (1992) *Distribution of cannabinoid receptors in rat brain determined with aminoalkylindoles*. *Brain Res* 575:93–102

Jarai Z. et al. (1999) *Cannabinoid-induced mesenteric vasodilation through an endothelial site distinct from CB1 or CB2 receptors*. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:14136–14141.

Jarrahan A et al. (2000) *Structure- activity relationships among N-arachidonylethanolamine (anandamide) head group analogues for the anandamide transporter*. *J Neurochem* 74:2597–2606

Jennings E.A. et al. (2001) *Cannabinoid actions on rat superficial medullary dorsal horn neurons in vitro*. *J Physiol* 534:805–812

Jenns K. (1994) *Importance of nausea*. *Cancer Nursing*, 17(6), 488-493

Jin M.-J., Han H.-K. (2010) *Effect of Piperine, a Major Component of Black Pepper, on the Intestinal Absorption of Fexofenadine and Its Implication on Food-Drug Interaction*. *J Food Sci*, 75(3), H93–H96.

Johansson, E. et al. (1988). *Prolonged apparent half-life of Δ 1-tetrahydrocannabinol in plasma of chronic marijuana users*. *J Pharm Pharmacol*, 40(5), 374–375.

Johansson, E. et al. (1989). *Terminal elimination plasma half-life of d1-tetrahydrocannabinol (d1-THC) in heavy users of marijuana*. *Eur J Clin Pharmacol*, 37(3), 273–277

Johnson M.R., Melvin L.S. (1986) *The discovery of nonclassical cannabinoid analgetics*, in *Cannabinoids As Therapeutic Agents* (Mechoulam R, ed) pp 121–145, CRC Press, Boca Raton, FL. In : "Howlett A. C. et al. (2002) International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. *Pharmacol Rev*, 54(2), 161–202"

Jones S.E. et al. (1982) *A multi-institutional Phase III study of nabilone vs. placebo in chemotherapy-induced nausea and vomiting*. *Cancer Treat Rev*, 9 (suppl. B), 45-48

Julian M.D. et al. (2003) *Neuroanatomical relationship between type 1 cannabinoid receptors and dopaminergic systems in the rat basal ganglia*. *Neuroscience* 119:309–318

Kalant H. (2001) *Medicinal use of cannabis: history and current status*. *Pain Res Manag*; 6(2):80–91.

Karniol F. et al. (1974) *Cannabidiol interferes with the effects of delta 9-tetrahydrocannabinol in man*. *Eur J Pharmacol* ; 28(1) : 172-7

Katona I et al. (1999) *Presynaptically located CB1 cannabinoid receptors regulate GABA release from axon terminals of specific hippocampal interneurons*. *J Neurosci* 19:4544–4558

Katona I et al. (2000) *GABAergic interneurons are the targets of cannabinoid actions in the human hippocampus*. *Neuroscience* 100:797–804

Katona I et al. (2001) *Distribution of CB1 cannabinoid receptors in the amygdala and their role in the control of GABAergic transmission*. *J Neurosci* 21:9506–9518

Kellstein, D. E., Mayer, D. J. (1991). *Spinal co-administration of cholecystokinin antagonists with morphine prevents the development of opioid tolerance*. *Pain*, 47(2), 221–229.

Klegeris A. et al. (2003) *Reduction of human monocytic cell neurotoxicity and cytokine secretion by ligands of the cannabinoid-type CB2 receptor*. *Br Pharmacol*, 139(4), 775–786.

Ko M-C., Woods J.H. (1999) *Local administration of Δ 9-tetrahydrocannabinol attenuates capsaicin-induced thermal nociception in rhesus monkeys: a peripheral cannabinoid action*. *Psychopharmacology* 143, 322–326

Kogan N.M. et al. (2004) *Synthesis and antitumor activity of quinonoid derivatives of cannabinoids*. *J Med Chem* 47, 3800–3806

Kogot-Levin A., Saada A. (2014). *Ceramide and the mitochondrial respiratory chain*. *Biochimie*, 100: 88–94.

Kreitzer A.C. et al. (2002) *Inhibition of interneuron firing extends the spread of endocannabinoid signaling in the cerebellum*. *Neuron* 34:787–796

- Kreitzer A.C., Regehr WG (2001) *Retrograde inhibition of presynaptic calcium influx by endogenous cannabinoids at excitatory synapses onto Purkinje cells*. *Neuron* 29:717–727
- Lakhan S.E., Rowland M. (2009) *Whole plant cannabis extracts in the treatment of spasticity in multiple sclerosis: a systematic review*. *BMC Neurology*, 9(1):59.
- Lambert J.D. et al. (2004) *Piperine Enhances the Bioavailability of the Tea Polyphenol (-)-Epigallocatechin-3-gallate in Mice*. *J Nutr*, 134(8), 1948–1952
- Landsman R.S. et al. (1997) *SR141716A is an inverse agonist at the human cannabinoid CB1 receptor*. *Eur J Pharmacol* 334:R1–R2
- Landsman R.S. et al. (1998) *AM630 is an inverse agonist at the human cannabinoid CB1 receptor*. *Life Sci* 62:PL109–PL113.
- Laprairie R. et al. (2015) *Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor*. *Br. J. Pharmacol.* 172, 4790–4805
- Law, B. et al. (1984). *Forensic aspects of the metabolism and excretion of cannabinoids following oral ingestion of cannabis resin*. *J Pharm Pharmacol*, 36(5), 289–294
- Lee J et al. (2005) *Chemotherapy-induced nausea/vomiting and functional status in women treated for breast cancer*. *Cancer Nurs*, 28:249–55
- Lemberger L. et al. (1970) *Marihuana Studies on the Disposition and Metabolism of Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Man*. *Science*, 170(3964), 1320–1322.
- Lemberger L. et al. (1971) *Delta-9-Tetrahydrocannabinol: Metabolism and Disposition in Long-Term Marihuana Smokers*. *Science*, 173(3991), 72–74.
- Lichtman A.H., Martin B.R. (1991) *Cannabinoid-induced antinociception is mediated by a spinal α_2 -noradrenergic mechanism*. *Brain Res* 559, 309– 314.
- Lile J.A. et al. (2013) *Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Supratherapeutic Oral Doses of Δ^9 -THC in Cannabis Users*. *J Clin Pharmacol*, 53(7), 680–690.
- Lindgren J.-E. et al. (1981) *Clinical effects and plasma levels of 9-Tetrahydrocannabinol (9-THC) in heavy and light users of cannabis*. *Psychopharmacology*, 74(3), 208–212.
- Linge R. et al. (2016) *Cannabidiol induces rapid-acting antidepressant-like effects and enhances cortical 5-HT/glutamate neurotransmission: role of 5-HT1A receptors*. *Neuropharmacology*, 103, 16–26.

Little P.J. et al. (1988) *Pharmacology and stereoselectivity of structurally novel cannabinoids in mice*. J Pharmacol Exp Ther 247:1046–1051. In : "Howlett A. C. et al. (2002) International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. Pharmacol Rev, 54(2), 161–202"

Liu J. et al. (2000) *Functional CB1 cannabinoid receptors in human vascular endothelial cells*. Biochem J 346:835–840

Lozano I. (2001) *The therapeutic use of Cannabis sativa L. in Arabic medicine*. J Cannabis Ther 1(1):63–70.

Mackie K et al. (1993) *Anandamide, an endogenous cannabinoid, inhibits calcium currents as a partial agonist in N18 neuroblastoma cells*. Mol Pharmacol 44:498–503. In : "Howlett A. C. et al. (2002) International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. Pharmacological Reviews, 54(2), 161–202"

Mackie K et al. (1995) *Cannabinoids activate an inwardly rectifying potassium conductance and inhibit Q-type calcium currents in AtT20 cells transfected with rat brain cannabinoid receptor*. J Neurosci 15:6552–6561.

Mackie K, Hille B (1992) *Cannabinoids inhibit N-type calcium channels in neuroblastoma-glioma cells*. Proc Natl Acad Sci USA 89:3825–3829

MacLennan S.J. et al. (1998) *Evidence for inverse agonism of SR141716A at human recombinant cannabinoid CB1 and CB2 receptors*. Br J Pharmacol 124:619–622

MacNaughton WK et al. (2004) *Distribution and function of the cannabinoid-1 receptor in the modulation of ion transport in the guinea pig ileum: relationship to capsaicin-sensitive nerves*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 286:G863–G871

Maejima T et al. (2001) *Endogenous cannabinoid as a retrograde messenger from depolarized postsynaptic neurons to presynaptic terminals*. Neurosci Res 40:205–210

Mailleux P, Vanderhaeghen J.J. (1992) *Distribution of neuronal cannabinoid receptor in the adult rat brain: a comparative receptor binding radioautography and in situ hybridization histochemistry*. Neuroscience 48:655–668

Malfait, A. M. et al. (2000) *The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritic therapeutic in murine collagen-induced arthritis*. Proceed Natl Acad Sci, 97(17), 9561–9566.

Mantyh P. W. et al. (2002) *Molecular mechanisms of cancer pain*. Nature Rev Cancer, 2(3), 201–209

Marsicano G et al. (2002) *The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories*. Nature 418:530–534

Marsicano G et al. (2003) *CB1 cannabinoid receptors and on-demand defense against excitotoxicity*. Science 302:84–88

Marsicano G, Lutz B (1999) *Expression of the cannabinoid receptor CB1 in distinct neuronal subpopulations in the adult mouse forebrain*. Eur J Neurosci 11:4213–4225

Martin B.R. et al. (1977) *3H-delta9-tetrahydrocannabinol distribution in pregnant dogs and their fetuses*. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 17(3) : 457-70. In "Huestis, M. A. (2007). Human Cannabinoid Pharmacokinetics. Chem Biodiv, 4(8), 1770–1804"

Martin B.R. et al. (1991) *Behavioral, biochemical and molecular modeling evaluations of cannabinoid analogs*. Pharmacol Biochem Behav 40:471–478.

Martin W.J. et al. (1993) *Antinociceptive actions of WIN 55,212-2 following intraventricular administration in rats*. Brain Res 629, 300– 304

Martin W.J. et al. (1995) *An examination of the central sites of action of cannabinoid-induced antinociception in the rat*. Life Sci 56, 2103– 2109

Martin W.J. et al. (1996) *Suppression of noxious stimulus-evoked activity in the ventral posterolateral nucleus of the thalamus by the cannabinoid WIN 55,212-2 : correlation between electrophysiological and antinociceptive effects*. J Neurosci 16, 6601– 6611

Martin W.J. et al. (1998) *Cannabinoid receptor mediated inhibition of the rat tail-flick reflex after microinjection into the rostral ventromedial medulla*. Neurosci Lett 232, 33– 36

Martin W.J. et al. (1999) *Anatomical basis for cannabinoid-induced antinociception as revealed by intracerebral microinjections*. Brain Res 822, 237–242

Martínez-Pinilla, E. et al. (2017). *Binding and signaling studies disclose a potential allosteric site for cannabidiol in cannabinoid CB2 receptors*. Front. Pharmacol. 8:744

Matsuda L.A. et al. (1990) *Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA*. Nature (Lond) 346:561–564

Matsuda L.A. et al. (1993) *Localization of cannabinoid receptor mRNA in rat brain*. J Comp Neurol 327:535–550

Matsunaga T. (1995) *Metabolism of Δ^9 -tetrahydrocannabinol by cytochrome P450 isozymes purified from hepatic microsomes of monkeys*. Life Sci, 56(23-24), 2089–2095

- Mattes R.D. et al. (1993) *Bypassing the first-pass effect for the therapeutic use of cannabinoids*. *Pharmacol Biochem Behav*, 44(3), 745–747
- Mattes R.D. et al. (1994) *Cannabinoids and appetite stimulation*. *Pharmacol Biochem Behav*, 49(1), 187–195
- McDonald A.J., Mascagni F (2001) *Localization of the CB1 type cannabinoid receptor in the rat basolateral amygdala: high concentrations in a subpopulation of cholecystokinin containing interneurons*. *Neuroscience* 107:641–652
- McGeer P.L., McGeer E.G. (1998) *Glial cell reactions in neurodegenerative diseases: pathophysiology and therapeutic interventions*. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 12(Suppl. 2):S1–6. In "Pazos M. et al (2005) *Functional neuroanatomy of the endocannabinoid system*. *Pharmacol Biochem Behav*, 81(2), 239–247"
- McGilveray I. J. (2005) *Pharmacokinetics of Cannabinoids*. *Pain Res Manag*, 10 (suppl a), 15A–22A
- McGrath S. et al. (2019) *Randomized blinded controlled clinical trial to assess the effect of oral cannabidiol administration in addition to conventional antiepileptic treatment on seizure frequency in dogs with intractable idiopathic epilepsy*. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 254(11), 1301–1308
- Mechoulam R. et al. (1995) *Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors*. *Biochem Pharmacol* 50:83–90
- Mechoulam R. et al. (2002) *Cannabinoids and brain injury: therapeutic implications*. *Trends Mol Med*, 8(2), 58–61.
- Mechoulam R. et al. (2007) *Cannabidiol – Recent Advances*. *Chem Biodiv*, 4(8), 1678–1692
- Mechoulam R., Gaoni Y. (1964) *Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish*. *J Am Chem Soc*, 86(8), 1646–1647
- Mechoulam R., Lichtman A.H. (2003) *Neuroscience. Stout Guards of the Central Nervous System*. *Science*, 302(5642), 65–67.
- Mechoulam R., Shvo Y. (1963) *Hashish—I*. *Tetrahedron*, 19(12), 2073–2078.
- Mehlen P, Puisieux A (2006) *Metastasis: a question of life or death*. *Nat Rev Cancer*. 6 (6): 449–58

- Molina-Holgado E. et al. (2002) *Cannabinoids Promote Oligodendrocyte Progenitor Survival: Involvement of Cannabinoid Receptors and Phosphatidylinositol-3 Kinase/Akt Signaling*. *J Neurosci*, 22(22), 9742–9753.
- Morisset V, Urban L (2001) *Cannabinoid-induced presynaptic inhibition of glutamatergic EPSCs in substantia gelatinosa neurons of the rat spinal cord*. *J Neurophysiol* 86:40–48
- Morran C et al. (1979) *Incidence of nausea and vomiting with cytotoxic chemotherapy: a prospective randomized trial of antiemetics*. *Br Med J*, 1:1323–4.
- Nackley A.G. et al. (2003) *Selective activation of cannabinoid CB(2) receptors suppresses spinal fos protein expression and pain behavior in a rat model of inflammation*. *Neuroscience* 119:747–757
- Nadulski T. et al. (2005a). *Simultaneous and Sensitive Analysis of THC, 11-OH-THC, THC-COOH, CBD, and CBN by GC-MS in Plasma after Oral Application of Small Doses of THC and Cannabis Extract*. *J Anal Tox*, 29(8), 782–789.
- Nadulski T. et al. (2005b). *Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study About the Effects of Cannabidiol (CBD) on the Pharmacokinetics of d9-Tetrahydrocannabinol (THC) After Oral Application of THC Verses Standardized Cannabis Extract*. *Ther Drug Monit*, 27(6), 799–810.
- Nahas G.G. (2001) *The pharmacokinetics of THC in fat and brain resulting functional responses to marijuana smoking*. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 16(3), 247–255.
- Nahas G.G. et al. (1981) *The kinetics of cannabinoid distribution and storage with special reference to the brain and testis*. *J Clin Pharmacol* 21: 208S-214S
- Narang S et al. (2008) *Efficacy of dronabinol as an adjuvant treatment for chronic pain patients on opioid therapy*. *J Pain* 9(3): 254-264
- Neuroscientifically Challenged (2017) *2-Minute Neuroscience: Periaqueductal Gray (PAG)* [vidéo en ligne]. Disponible sur : <https://www.youtube.com/watch?v=xkMP4eXp1Oc> [consulté le 10 Octobre 2020]
- Niederle N et al. (1986) *Crossover comparison of the antiemetic efficacy of nabilone and alizapride in patients with nonseminomatous testicular cancer receiving cisplatin therapy*. *Klin Wochenschr*, 64:362–5.
- Nielsen S. et al. (2017) *Opioid-Sparing Effect of Cannabinoids : A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Neuropsychopharmacology*, 42(9), 1752–1765

- Niiranen A, Mattson K. (1985) *A cross-over comparison of nabilone and prochlorperazine for emesis induced by cancer chemotherapy*. Am J Clin Oncol, 8:336–40.
- Noyes R. Jr. et al. (1975a) *The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine*. Clin Pharmacol Ther 18, 84–89
- Noyes R. Jr. et al. (1975b) *Analgesic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol*. J Clin Pharmacol 1, 139–143
- Núñez E. et al. (2004) *Cannabinoid CB2 receptors are expressed by perivascular microglial cells in the human brain: An immunohistochemical study*. Synapse, 53(4), 208–213
- Ohlsson A. et al. (1980) *Plasma delta9-tetrahydrocannabinol concentration and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking*. Clin Pharmacol Ther, 28(3), 409–416.
- Ohlsson A. et al. (1982) *Single dose kinetics of deuterium labelled $\Delta 1$ -tetrahydrocannabinol in heavy and light cannabis users*. Biol Mass Spectr 9(1), 6–10.
- Ohlsson A. et al. (1984) *Single dose kinetics of cannabidiol in Man*. In : The cannabinoids : chemical, pharmacologic, and therapeutics aspects. New-York: Academic Press, 1984: 219–25
- Ohlsson A. et al. (1986) *Single-dose kinetics of deuterium-labelled cannabidiol in man after smoking and intravenous administration*. Biol Mass Spectr, 13(2), 77–83.
- Ottani A. et al. (2006) *The analgesic activity of paracetamol is prevented by the blockade of cannabinoid CB1 receptors*. Eur J Pharmacol, 531(1-3), 280–281.
- Pacheco M.A. et al. (1991) *Aminoalkylindoles: actions on specific G-protein-linked receptors*. J Pharmacol Exp Ther 257:170–183. In : "Howlett A. C. et al. (2002) International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. Pharmacol Rev, 54(2), 161–202"
- Pacheco M.A. et al. (1993) *Identification of cannabinoid receptors in cultures of rat cerebellar granule cells*, Brain Res 603(1), 0–110.
- Pan X et al. (1996) *Rat brain cannabinoid receptor modulates N-type Ca channels in a neuronal expression system*. Mol Pharmacol 49:707-714. (Abstr.) In : "Howlett A. C. et al. (2002) International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. Pharmacological Reviews, 54(2), 161–202"

- Pan X et al. (1998) *SR 141716A acts as an inverse agonist to increase neuronal voltage-dependent Ca² currents by reversal of tonic CB1 cannabinoid receptor activity*. *Mol Pharmacol* 54:1064–1072
- Panikashvili D. et al. (2001) *An endogenous cannabinoid (2-AG) is neuroprotective after brain injury*. *Nature*, 413(6855), 527–531
- Paudel K.S. et al. (2010) *Cannabidiol bioavailability after nasal and transdermal application effect of permeation enhancers*. *Drug Dev Ind Pharm*, 36(9), 1088–1097
- Penta J. S. et al. (1981) *Clinical Trials with Antiemetic Agents in Cancer Patients Receiving Chemotherapy*. *J Clin Pharmacol*, 21(S1), 11S–22S.
- Perez-Reyes M. (1990) *Marijuana smoking: factors that influence the bioavailability of tetrahydrocannabinol*. In: Chiang CN, Hawks RL, eds. *Research findings on smoking of abused substances*. Washington. NIDA Res Monogr 99:42-62.
- Perez-Reyes M. et al. (1973) *Pharmacology of orally administered Δ9-tetrahydrocannabinol*. *Clin Pharmacol Ther*, 14(1), 48–55.
- Perez-Reyes M. et al. (1981) *The Clinical Pharmacology and Dynamics of Marijuana Cigarette Smoking*. *J Clin Pharmacol*, 21(S1), 201S–207S.
- Perez-Reyes M. et al. (1982) *Comparison of effects of marijuana cigarettes of three different potencies*. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 31(5), 617–624
- Pertwee R.G. (1997) *Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors*. *Pharmacol Ther* 74:129–180.
- Pertwee R.G. (1999) *Pharmacology of cannabinoid receptor ligands*. *Curr Med Chem* 6:635–664. In : "Howlett A. C. et al. (2002) International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. *Pharmacol Rev*, 54(2), 161–202"
- Pertwee R.G. (2001) *Cannabinoid receptors and pain*. *Prog. Neurobiol.* 63(5), 0–611.
- Pertwee R.G. (2001) *Cannabinoids and the gastrointestinal tract*. *Gut* 48:859–867
- Pertwee R.G. (2008) *The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ9-tetrahydrocannabivarin*. *Br J Pharmacol*, 153(2), 199–215.
- Pertwee R.G. et al. (1996) *Further evidence for the presence of cannabinoid CB1 receptors in guinea-pig small intestine*. *Br J Pharmacol* 118:2199–2205

Pertwee R.G., Ross R.A. (2002) *Cannabinoid receptors and their ligands*. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, in press.

Petit F. et al. (1998) *Complex pharmacology of natural cannabinoids : evidence for partial agonist activity of d9-tetrahydrocannabinol and antagonist activity of cannabidiol on rat brain cannabinoid receptors*. Life Sci ; 63(1) : PL1-6

Philpott H.T. et al. (2017) *Attenuation of early phase inflammation by CBD prevents pain and nerve damage in rat osteoarthritis*. Pain, 158(12), 2442–2451.

Pinto L et al. (2002) *Endocannabinoids and the gut*. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 66:333–341

Piomelli D. (2003). *The molecular logic of endocannabinoid signaling*. Nat Rev Neurosci, 4:873–84

Plasse T.F. et al. (1991) *Recent clinical experience with dronabinol*. Pharmacol Biochem Behav, 40(3), 695–700

Poli-Bigelli S. et al. (2003) *Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting*. Cancer, 97:3090–8

Pomeroy M et al. (1986) *Prospective randomized double-blind trial of nabilone versus domperidone in the treatment of cytotoxic-induced emesis*. Cancer Chemother Pharmacol, 17:285–88

Portier M et al. (1999) *SR 144528, an antagonist for the peripheral cannabinoid receptor that behaves as an inverse agonist*. J Pharmacol Exp Ther 288:582–589.

Pryce G. et al. (2003) *Cannabinoids inhibit neurodegeneration in models of multiple sclerosis*. Brain, 126(10), 2191–2202

Pugh G.J. et al. (1996) *The role of endogenous opioids in enhancing the antinociception produced by the combination of D9-THC and morphine in the spinal cord*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 279: 608–616

Raft D. et al. (1977) *Effects of intravenous tetrahydrocannabinol on experimental and surgical pain. Psychological correlates of the analgesic response*. Clin Pharmacol Ther 21, 26–33

Ramirez B.G. et al. (2005) *Prevention of Alzheimer's Disease Pathology by Cannabinoids: Neuroprotection Mediated by Blockade of Microglial Activation*. J Neurosci, 25(8), 1904–1913

- Regelson W. et al. (1976) *Delta-9-THC as an effective antidepressant and appetite-stimulating agent in advanced cancer patients*. In "The Pharmacology of Marijuana" (eds M.C. Braude & S. Szara), pp. 763-775. New-York : Raven Press. In "Robson P. (2001) Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids. Br J Psych, 178(02), 107–115"
- Reidelberger R. D. (1994) *Cholecystinin and Control of Food Intake*. J Nutr, 124(suppl_8), 1327S–1333S.
- Resstel L.B.M. et al. (2009). *5-HT1A receptors are involved in the cannabidiol-induced attenuation of behavioural and cardiovascular responses to acute restraint stress in rats*. Br J Pharmacol, 156(1), 181–188.
- Riboni L. et al. (2002). *Ceramide levels are inversely associated with malignant progression of human glial tumors*. Glia 39(2), 105–113.
- Richardson J. D. et al. (1997) *SR141716A, a cannabinoid receptor antagonist, produces hyperalgesia in untreated mice*. Eur J Pharmacol 319, R3– R4
- Richardson J. D. et al. (1998a) *Antihyperalgesic effects of spinal cannabinoids*. Eur J Pharmacol 345, 145–153
- Richardson J. D. et al. (1998b) *Hypoactivity of the spinal cannabinoid system results in NMDA-dependent hyperalgesia*. J Neurosci 18, 451– 457
- Richardson J. D. et al. (1998c) *Cannabinoids reduce hyperalgesia and inflammation via interaction with peripheral CB1 receptors*. Pain 75, 111–119
- Riegel A.C. et al. (2003) *Cannabinoid CB1 receptors inhibit GABA-Bmediated synaptic currents in midbrain dopaminergic neurons*. Soc Neurosci Abstr 33:462-466. In "Mackie K. (2005) Distribution of Cannabinoid Receptors in the Central and Peripheral Nervous System. Cannabinoids, 299–325"
- Rinaldi-Carmona M et al. (1994) *SR141716A, a potent and selective antagonist of the brain cannabinoid receptor*. FEBS Lett 350:240–244
- Rinaldi-Carmona M et al. (1996) *Characterization of two cloned human CB1 cannabinoid receptor isoforms*. J Pharmacol Exp Ther 278:871–878. In : "Howlett A. C. et al. (2002) International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. Pharmacol Rev, 54(2), 161–202"
- Rinaldi-Carmona M et al. (1998) *SR 144528, the first potent and selective antagonist of the CB2 cannabinoid receptor*. J Pharmacol Exp Ther 284:644–650.

- Robbe D et al. (2001) *Localization and mechanisms of action of cannabinoid receptors at the glutamatergic synapses of the mouse nucleus accumbens*. J Neurosci 21:109–116
- Robson P. (2001) *Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids*. Br J Psych, 178(02), 107–115.
- Rodríguez J. J. et al. (2001) *Ultrastructural Localization of the CB1 Cannabinoid Receptor in μ -Opioid Receptor Patches of the Rat Caudate Putamen Nucleus*. J Neurosci, 21(3), 823–833.
- Rog D. et al. (2007) *Oromucosal Δ 9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol for neuropathic pain associated with multiple sclerosis: An uncontrolled, open-label, 2-year extension trial*. Clin Ther, 29(9), 2068–2079
- Roger A. et al. (1940) *Structure of Cannabidiol, a Product Isolated from the Marijuana Extract of Minnesota Wild Hemp I*, J Am Chem Soc, 62(1), janvier 1940, p. 196–200
- Ross R.A. et al. (1999a) *Agonist-inverse agonist characterization at CB1 and CB2 cannabinoid receptors of L759633, L759656 and AM630*. Br J Pharmacol 126:665–672.
- Ross R.A. et al. (1999b) *Structural determinants of the partial agonist-inverse agonist properties of 6 -azidohex-2 -yne- 8-tetrahydrocannabinol at cannabinoid receptors*. Br J Pharmacol 128:735–743
- Ross R.A. et al. (2001) *Structure-activity relationship for the endogenous cannabinoid, anandamide and certain of its analogues at vanilloid receptors in transfected cells and vas deferens*. Br J Pharmacol 132:631–640
- Rueda D et al. (2000) *The CB1 cannabinoid receptor is coupled to the activation of c-Jun N-terminal kinase*. Mol Pharmacol 58:814–820
- Russo E.B. (2007) *History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet*. Chem Biodivers 4(8):1614–48.
- Russo E.B. (2014) *The pharmacologic history of cannabis*. In: Pertwee RG, editor. Handbook of cannabis. Oxford, UK: Oxford University Press; p. 23–43.
- Russo E., Guy G.W. (2006) *A tale of two cannabinoids: The therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol*. Medical Hypotheses, 66(2), 234–246
- S. Agurell et al. (1986) *Pharmacokinetics and metabolism of delta 1-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man*. Pharmacol. Rev. 38, 21. In "Huestis, M. A. (2007). Human Cannabinoid Pharmacokinetics. Chem Biodiv, 4(8), 1770–1804"

S. Agurell, K. Leander (1971) *Stability, transfer and absorption of cannabinoid constituents of cannabis (hashish) during smoking*. Acta Pharm. Suecica, 8, 391. In "Huestis, M. A. (2007). Human Cannabinoid Pharmacokinetics. Chem Biodiv, 4(8), 1770–1804"

S. Harder, S. Rietbrock (1997) *Concentration-effect relationship of delta-9-tetrahydrocannabinol and prediction of psychotropic effects after smoking marijuana*. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 35(4):155-9 (Abstr.) In "Huestis, M. A. (2007). Human Cannabinoid Pharmacokinetics. Chem Biodiv, 4(8), 1770–1804"

Sallan S.E. (1975) *Antiemetic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol in patients receiving cancer chemotherapy*. New Engl J Med, 293 : 795-797

Sanchez C et al. (1998) *Involvement of sphingomyelin hydrolysis and the mitogen-activated protein kinase cascade in the 9-tetrahydrocannabinol-induced stimulation of glucose metabolism in primary astrocytes*. Mol Pharmacol 54:834–843.

Sánchez C. et al. (1998a) *Involvement of sphingomyelin hydrolysis and the mitogen-activated protein kinase cascade in the Δ 9-tetrahydrocannabinol-induced stimulation of glucose metabolism in primary astrocytes*. Mol Pharmacol. 54, 834–843

Sánchez C. et al. (1998b) *Δ 9-Tetrahydrocannabinol induces apoptosis in C6 glioma cells*. FEBS Lett. 436, 6–10

Sánchez C. et al. (2001) *The CB1 Cannabinoid Receptor of Astrocytes Is Coupled to Sphingomyelin Hydrolysis through the Adaptor Protein Fan*. Mol Pharmacol, 59(5), 955–959

Sanudo-Pena M.C. et al. (1999a) *CB1 receptor localization in rat spinal cord and roots, dorsal root ganglion, and peripheral nerve*. Zhongguo Yao Li Xue Bao 20:1115–1120. In "Mackie K. (2005) Distribution of Cannabinoid Receptors in the Central and Peripheral Nervous System. Cannabinoids, 299–325"

Sanudo-Pena M.C. et al. (1999b) *Motor actions of cannabinoids in the basal ganglia output nuclei*. Life Sci 65:703–713

Sanudo-Pena M.C., Walker J.M. (1997) *Role of the subthalamic nucleus in cannabinoid actions in the substantia nigra of the rat*. J Neurophysiol 77:1635–1638

Savinainen J.R. et al. (2001) *Despite substantial degradation, 2-arachidonoylglycerol is a potent full efficacy agonist mediating CB1 receptor-dependent G-protein activation in rat cerebellar membranes*. Br J Pharmacol 134:664–672.1

Scheuplein R. J. (1967) *Mechanism of percutaneous absorption. II. Transient diffusion and the relative importance of various routes of skin penetration*. J Invest Dermatol ; 48(1):79-88

- Schlicker E. and Kathmann M. (2001) *Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors*. Trends Pharmacol Sci 22:565–572
- Ségui B et al. (2001) *Involvement of FAN in TNF-induced apoptosis*. J Clin Invest 108:143-51
- Shire D et al. (1996) *Molecular cloning, expression and function of the murine CB2 peripheral cannabinoid receptor*. Biochim Biophys Acta 1307:132–136
- Shoba G. et al. (1998) *Influence of Piperine on the Pharmacokinetics of Curcumin in Animals and Human Volunteers*. Planta Medica, 64(04), 353–356
- Shook J.E., Burks T.F. (1989) *Psychoactive cannabinoids reduce gastrointestinal propulsion and motility in rodents*. J Pharmacol Exp Ther 249:444–449. In "Mackie K. (2005) Distribution of Cannabinoid Receptors in the Central and Peripheral Nervous System. Cannabinoids, 299–325"
- Showalter V.M. et al. (1996) *Evaluation of binding in a transfected cell line expressing a peripheral cannabinoid receptor (CB2): identification of cannabinoid receptor subtype selective ligands*. J Pharmacol Exp Ther 278:989–999. In : "Howlett A. C. et al. (2002) International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. Pharmacol Rev, 54(2), 161–202"
- Simoneau I.I. et al. (2001) *The Cannabinoid Agonist WIN55,212-2 Suppresses Opioid-induced Emesis in Ferrets*. Anesthesiology, 94(5), 882–887.
- Sim-Selley L.J. et al. (2001) *Inhibitory effects of SR141716A on G-protein activation in rat brain*. Eur J Pharmacol 414:135–143
- Slikker W. (1991). *Chronic marijuana smoke exposure in the rhesus monkey I. Plasma cannabinoid and blood carboxyhemoglobin concentrations and clinical chemistry parameters*. Fund Appl Toxicol, 17(2), 321–334.
- Slipetz D.M. et al. (1995) *Activation of the human peripheral cannabinoid receptor results in inhibition of adenylyl cyclase*. Mol Pharmacol 48:352–361. In : "Howlett A. C. et al. (2002) International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. Pharmacol Rev, 54(2), 161–202"
- Smith P.B. et al. (1994a) *The pharmacological activity of anandamide, a putative endogenous cannabinoid, in mice*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 270, 219–227. (Abstr.) In "Pertwee R. G. (2001) Cannabinoid receptors and pain. Progress in Neurobiology, 63(5), 569–611"
- Smith P.B. et al. (1994b) *Interactions between D9-tetrahydrocannabinol and kappa opioids in mice*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 268, 1381–1387 (Abstr.) In "Pertwee R. G. (2001) Cannabinoid receptors and pain. Prog Neurobiol, 63(5), 569–611"

Stella N et al. (1997) *A second endogenous cannabinoid that modulates long-term potentiation*. Nature (Lond) 388:773–778

Stinchcomb, A.L. et al. (2004). *Human skin permeation of Δ 8-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol*. J Pharm Pharmacol, 56(3), 291–297

Strangman N.M. et al. (1998) *Evidence for a role of endogenous cannabinoids in the modulation of acute and tonic pain sensitivity*. Brain Res 813, 323– 328

Strangman N.M., Walker J.M. (1999) *The cannabinoid WIN 55, 212-2 inhibits the activity-dependent facilitation of spinal nociceptive responses*. J Neurophysiol 82, 472– 477

Sugiura T et al. (1995) *2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain*. Biochem Biophys Res Commun 215:89–97

Sugiura T et al. (1996) *2-Arachidonoylglycerol, a putative endogenous cannabinoid receptor ligand, induces rapid, transient elevation of intracellular free Ca^{2+} in neuroblastoma x glioma hybrid NG108-15 cells*. Biochem Biophys Res Commun 229:58–64.

Sugiura T et al. (1997a) *Is the cannabinoid CB1 receptor a 2-arachidonoylglycerol receptor? Structural requirements for triggering a Ca^{2+} transient in NG108-15 cells*. J Biochem 122:890–895

Sugiura T et al. (1997b) *Inhibition by 2-arachidonoylglycerol, a novel type of possible neuromodulator, of the depolarization-induced increase in intracellular free calcium in neuroblastoma x glioma hybrid NG108-15 cells*. Biochem Biophys Res Commun 233:207–210

Sugiura T et al. (1999) *Evidence that the cannabinoid CB1 receptor is a 2-arachidonoylglycerol receptor: structure-activity relationship of 2-arachidonoylglycerol ether-linked analogues and related compounds*. J Biol Chem 274:2794–2801

Szabo B et al. (1999) *Effects of cannabinoids on dopamine release in the corpus striatum and the nucleus accumbens in vitro*. J Neurochem 73:1084–1089

Szabo B et al. (2002) *Inhibition of GABAergic neurotransmission in the ventral tegmental area by cannabinoids*. Eur J Neurosci 15:2057–2061

Tanda G et al. (1997) *Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common μ 1 opioid receptor mechanism*. Science 276:2048–2050

Tao Q, Abood M.E. (1998) *Mutation of a highly conserved aspartate residue in the second transmembrane domain of the cannabinoid receptors, CB1 and CB2, disrupts G-protein coupling*. J Pharmacol Exp Ther 285:651–658

- Touitou E. et al. (1988) *Transdermal delivery of tetrahydrocannabinol*. *Internat J Pharm*, 43(1-2), 9–15.
- Tramer M.R. et al. (2001) *Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review*. *Br Med J*, 323(7303), 1-8.
- Tsou K et al. (1998) *Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB1 receptors in the rat central nervous system*. *Neuroscience*, 83(2), 393–411
- Tsou K et al. (1999) *Cannabinoid CB1 receptors are localized primarily on cholecystikinin-containing GABAergic interneurons in the rat hippocampal formation*. *Neuroscience* 93:969–975
- Tyler K et al. (2000) *Inhibition of small intestinal secretion by cannabinoids is CB1 receptor-mediated in rats*. *Eur J Pharmacol* 409:207–211
- Valiveti S. et al. (2004) *In vitro-in vivo correlation studies for transdermal Δ 8-THC development*. *J Pharm Sci*, 93(5), 1154–1164.
- Van Sickle M.D. et al. (2001) *Cannabinoids inhibit emesis through CB1 receptors in the brainstem of the ferret*. *Gastroenterology* 121:767–774
- Van Sickle M.D. et al. (2003) *Δ 9-Tetrahydrocannabinol selectively acts on CB1 receptors in specific regions of dorsal vagal complex to inhibit emesis in ferrets*. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 285(3), G566–G576.
- Vaney C. et al. (2004) *Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study*. *Mult Sclerosis J*, 10(4), 417–424.
- Vogel Z. (1993) *Anandamide, a Brain Endogenous Compound, Interacts Specifically with Cannabinoid Receptors and Inhibits Adenylate Cyclase*, *J Neurochem* 61(1), 352–355.
- Wade D.T. et al. (2004) *Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients*. *Mult Sclerosis J*, 10(4), 434–441
- Wade D.T. et al. (2006) *Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis*. *Mult Sclerosis J*, 12(5), 639–645.
- Wade D.T. et al. (2010) *Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis*. *Mult Sclerosis J*, 16(6), 707–714.

- Wagner J.A. et al. (1999) *Mesenteric vasodilation mediated by endothelial anandamide receptors*. Hypertension 33: 429–434
- Walker J.M. et al. (1999) *Pain modulation by release of the endogenous cannabinoid anandamide*. Proc Natl Acad Sci USA 96, 12198–12203
- Walker J.M., Huang S.M. (2002) *Cannabinoid analgesia*. Pharmacol. Ther. 95(2), 127–135.
- Wall M.E. et al. (1976) in "The Pharmacology of Marijuana" J, Eds. M. C. Braude, S. Szara, Raven Press, New York p. 93 (Abstr.) In "Huestis, M. A. (2007). Human Cannabinoid Pharmacokinetics. Chem Biodiv, 4(8), 1770–1804"
- Wall M.E. et al. (1983) *Metabolism, disposition, and kinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol in men and women*. Clin Pharm Ther, 34(3), 352–363
- Walter L. et al. (2003) *Nonpsychotropic Cannabinoid Receptors Regulate Microglial Cell Migration*. J Neurosci, 23(4), 1398–1405.
- Wang Y. et al. (2002) *Anatomical, Physiological, Molecular and Circuit Properties of Nest Basket Cells in the Developing Somatosensory Cortex*. Cerebral Cortex. 12 (4): 395–410
- Ware M.A. et al. (2008) *A review of nabilone in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting*. Ther Clin Risk Manag, Volume 4, 99–107.
- Ware M.A. et al. (2010a) *The Effects of Nabilone on Sleep in Fibromyalgia : Results of a Randomized Controlled Trial*. Anest Analga 110(2): 604-610
- Ware M.A. et al. (2010b) *Smoked cannabis for chronic neuropathic pain : a randomized controlled trial*. Can Med Assoc J 182(14): E694-701.
- Watanabe K. et al. (1988) *Brain microsomal oxidation of Δ 8- and Δ 9-tetrahydrocannabinol*. Biochem Biophys Res Com, 157(1), 75–80.
- Welch S.P. et al. (1995) *Modulation of cannabinoid-induced antinociception following intracerebroventricular versus intrathecal administration to mice: Possible mechanisms for interaction with morphine*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 272 : 310–321
- Welch S.P., Eads M. (1999) *Synergistic interactions of endogenous opioids and cannabinoid systems*. Brain Res, 848(1-2): 183–190.
- Widman M. et al. (1975) *Metabolism of Δ 1-tetrahydrocannabinol by the isolated perfused dog lung. Comparison with in vitro liver metabolism*. J Pharm Pharmacol, 27(11), 842–848.

Wiesenfeld-Hallin Z. et al. (2002) *The role of spinal cholecystinin in chronic pain states*. Pharmacol Toxicol 2002 ; 91 (6) : 398-403

Wikipédia - Original par en:User:Chris 73 (2020) *Potentiel d'action* [en ligne] Disponible sur : https://fr.wikipedia.org/wiki/Potentiel_d%27action#/media/Fichier:Action_potential.svg [consulté le 13 Juillet 2020]

Wikipédia - Original par en:User:Harbin (2009) 11-hydroxy-delta-9-THC [en ligne] Disponible sur : <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:11-OH-THC.svg> [consulté le 12 Décembre 2020]

Wikipédia - Original par en:User:Harbin (2009) 11-Nor-9-carboxy-THC [en ligne] Disponible sur : <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:11-COOH-THC.svg> [consulté le 12 Décembre 2020]

Wikipédia - Original par en:User:WhiteTimberwolf (2010) AM404 [en ligne] Disponible sur : https://commons.wikimedia.org/wiki/File:AM404_skel.svg [consulté le 12 Décembre 2020]

Wikipédia - Polygon data were generated by Life Science Databases (2010) *Frontal Lobe* [en ligne] Disponible sur : https://en.wikipedia.org/wiki/Frontal_lobe [consulté le 14 Décembre 2020]

Wikipédia (2009) *Pravadoline* [en ligne] Disponible sur : <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Pravadoline.svg> [consulté le 12 Décembre 2020]

Wiley J.L. et al. (1995) *Discriminative stimulus effects of CP 55,940 and structurally dissimilar cannabinoids in rats*. Neuropharmacology 34:669–676.

Williams P.L., Moffat A.C. (1980) *Identification in human urine of Δ^9 -tetrahydrocannabinol-11-oic acid glucuronide: a tetrahydrocannabinol metabolite*. J Pharm Pharmacol, 32(1), 445–448.

Wilsey B. et al. (2008) *A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Trial of Cannabis Cigarettes in Neuropathic Pain*. J Pain, 9(6), 506–521

Wiser W., Berger A. (2005) *Practical management of chemotherapy-induced nausea and vomiting*. Oncology, 19:637–45

Witting A. et al. (2004) *Endocannabinoids accumulate in spinal cord of SOD1G93A transgenic mice*. J Neurochem, 89(6), 1555–1557.

Wyss-Coray T., Mucke L. (2002) *Inflammation in Neurodegenerative Disease - A Double-Edged Sword*. Neuron, 35(3), 419–432.

Xu D. et al. (2015). *Cannabinoid WIN55, 212-2 induces cell cycle arrest and inhibits the proliferation and migration of human BEL7402 hepatocellular carcinoma cells*. Mol Med Rep, 12(6), 7963–7970

Zajicek J. et al. (2003) *Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial*. The Lancet, 362(9395), 1517–1526.

Zeidenberg P. et al. (1973) *Effect of oral administration of delta9-tetrahydrocannabinol on memory, speech, and perception of thermal stimulation : results with four normal human volunteer subjects*. Comp Psychiatry 14, 549–556

Zhang J et al. (2003) *Induction of CB2 receptor expression in the rat spinal cord of neuropathic but not inflammatory chronic pain models*. Eur J Neurosci 17:2750–2754

Zhornitsky S., Potvin S. (2012) *Cannabidiol in Humans—The Quest for Therapeutic Targets*. Pharmaceuticals, 5(5), 529–552

Zuardi A.W. et al. (1982) *Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects*. Psychopharmacology ; 76(3) : 245-50

Zygmunt P.M. et al. (1999) *Vanilloid receptors on sensory nerves mediate the vasodilator action of anandamide*. Nature (Lond) 400:452–457.

Zygmunt P.M. et al. (2000) *The anandamide transport inhibitor AM404 activates vanilloid receptors*. Eur J Pharmacol 396:39–42

Zygote Body (2010) *Zygote Body 3D Anatomy Online Visualiser | Human Anatomy 3D* [en ligne] Disponible sur : <https://www.zygotebody.com/> [consulté le 8 Septembre 2020]