

GH Medical

Cannabinoïdes thérapeutiques



GH Medical, 2016. Le contenu de ce document est protégé par les droits d'auteur et ne peut être reproduit sous quelque forme que se soit.



À GH Medical, nous menons des recherches sur les cannabinoïdes, leur rôle naturel dans le corps humain, et leur potentiel à prévenir et soigner des maladies.

© GH Medical, 2016. Le contenu de ce document est protégé par les droits d'auteur et ne peut être reproduit sous quelque forme que se soit.

INDEX

Le cannabis médicalement revisité 04

Le système endocannabinoïde protège les fonctions vitales les plus essentielles 04

Que sont les cannabinoïdes? 04

Comment les cannabinoïdes fonctionnent-ils? 05

Les cannabinoïdes peuvent soulager les symptômes ou même guérir des maladies 06

Cannabinoïdes 'orphelins' aux fonctions inconnues 09

Les classes de récepteurs de cannabinoïdes 09

Fumer du cannabis a un potentiel thérapeutique limité; des extraits concentrés sont nécessaires 10

Matrice d'Activation des Récepteurs de Cannabinoïdes: pour des cocktails de cannabinoïdes optimaux 12

Voie d'administration 15

Essais cliniques 16

Perspective 18

References 19

Le Cannabis Médicalement revisité

Dr. Joost Heeroma, (PhD)

Ces derniers temps, le cannabis reçoit beaucoup d'attention des médias, cela n'a probablement échappé à personne. Aux yeux du public, l'image du cannabis est en train de changer rapidement, de celle d'une drogue passerelle à celle d'un médicament universel. Ce qui a peut-être échappé au public c'est le pourquoi de cette soudaine attention positive.

Le système endocannabinoïde protège les fonctions vitales les plus essentielles.

La raison de cette révolution est une découverte assez récente en biologie: le système endocannabinoïde. Le système endocannabinoïde est ce qui nous sépare des amibes. Le corps humain est composé de centaines de milliards de cellules. Si nous ne sommes pas juste un gros tas de cellules mais des êtres humains précisément sculptés et fonctionnels c'est grâce au système endocannabinoïde. Ce système régit les fonctions les plus essentielles de la vie telles que le contrôle de la division cellulaire, le métabolisme, le système immunitaire et l'activité cérébrale (figure 1).

L'incapacité à contrôler la division cellulaire peut conduire à développer un cancer, ainsi que d'autres maladies dégénératives comme la maladie d'Alzheimer, de Parkinson ou de Huntington.

De même, les sources d'énergie doivent être étroitement contrôlées. Un manquement peut conduire à l'anorexie d'une part et à la boulimie

d'autre part. Un lien fort entre le cannabis et le comportement alimentaire a toujours été soupçonné, mais maintenant la science révèle le mécanisme sous-jacent.

Être capable de distinguer le soi du non-soi est une autre condition essentielle pour la vie. D'une telle défaillance résultent les maladies auto-immunes comme celle de Crohn, la sclérose en plaques, le psoriasis ou des maladies inflammatoires invalidantes.

Enfin, la vie intelligente exige un contrôle strict du comportement ou de l'activité cérébrale. Ne pas maintenir cet équilibre peut mener à l'épilepsie, l'autisme, la migraine, la schizophrénie ou la dépression. La consommation de cannabis a souvent été associée à ces maladies. Seulement, là où le cannabis a été généralement blâmé pour avoir causé ces troubles mentaux, il est maintenant de plus en plus reconnu que beaucoup de gens y sont génétiquement prédisposés et pourraient utiliser l'automédication cannabique pour conjurer ces mêmes troubles.

Une image émerge où de nombreuses maladies apparemment distinctes partagent un défaut commun: un système endocannabinoïde dysfonctionnel ou surmené.

Sachant que les endocannabinoïdes sont fonctionnellement très similaires aux

À GH Medical, nous menons des recherches sur les cannabinoïdes, leur rôle naturel dans le corps humain, et leur potentiel à prévenir et soigner des maladies.

cannabinoïdes végétaux, ces derniers peuvent être exploités pour stimuler le système endocannabinoïde et promouvoir l'équilibre mental et physique. Ceci est la clé du potentiel thérapeutique des cannabinoïdes végétaux.

Que sont les cannabinoïdes?

Avant d'aller plus loin concernant les qualités thérapeutiques des cannabinoïdes, jetons un oeil à ce qu'ils sont exactement et comment ils s'intègrent à notre métabolisme (figure 2).

Tout ce que nous consommons, à un certain point, passe le cycle de Krebs (Cycle de l'Acide Citrique), axe central de notre métabolisme. Dans le Cycle de l'Acide Citrique notre nourriture est décomposée en ses éléments bruts, principalement carbone, hydrogène, oxygène, azote, soufre et phosphore, et remaniée. Le carbone, l'hydrogène et l'oxygène sont suffisants pour produire des glucides pour l'énergie et des lipides pour les membranes cellulaires. Ajouter l'azote, le soufre et le phosphore permet de produire notre information génétique/ADN et notre machinerie cellulaire/protéines.

Les Diacylglycerol (DAG) sont une importante source de lipides et d'acides gras dans notre corps, incluant tous les lipides endocannabinoïdes¹. Les compléments alimentaires en acides gras oméga, et particulièrement oméga-3, interviennent

directement sur ce point et augmentent vos niveaux d'endocannabinoïdes. C'est pourquoi ces acides gras oméga sont tellement bons pour la santé!

L'isoprène est l'un des principaux constituants de nombreuses huiles essentielles, mais aussi du cholestérol, des hormones sexuelles et des cannabinoïdes végétaux. L'empilement d'unités d'isoprène produit des molécules ayant différentes fonctions: par exemple, une unité d'isoprène constitue la base de l'odeur de poire, deux unités celle de l'odeur de menthol et trois celle de l'odeur de gingembre (voir la figure 2). Les cannabinoïdes végétaux sont produits à partir d'un squelette de quatre unités d'isoprène.

Six unités forment le cholestérol et les hormones sexuelles. Dix unités d'isoprène forment la coenzyme Q10, qui est souvent utilisée dans les crèmes pour rajeunir la peau. L'association de plus d'unités d'isoprène produit des substances plus visqueuses comme le latex, qui est composé de 30 unités d'isoprène.

Par conséquent, les endocannabinoïdes et les cannabinoïdes végétaux sont tous deux des composés naturels directement dérivés ou compatibles avec notre métabolisme de base et partagent des propriétés structurales et fonctionnelles avec nos hormones stéroïdiennes.

¹ À l'exception d'une classe récemment découverte d'endocannabinoïdes qui sont dérivés de l'hémoglobine, porteur de l'oxygène dans le sang.

Comment les cannabinoïdes fonctionnent-ils?

Maintenant que nous avons une idée globale de ce que sont les cannabinoïdes, regardons comment ils fonctionnent. Quand une cellule est activée ou stimulée de manière appropriée, elle réagit en libérant des endocannabinoïdes de sa membrane plasmique (la couche lipidique recouvrant la cellule, voir la figure 3).

La règle générale est que plus d'activation signifie plus de cannabinoïdes libérés et donc plus d'activité dans les récepteurs correspondants. Ceci est le cas pour TRPV1 et CB1 / 2 dans la figure 4, alors que mTOR, par exemple, montre une baisse d'activité avec une dose accrue de cannabinoïdes. À ce jour, 18 endocannabinoïdes se liant aux récepteurs des cannabinoïdes ont été identifiés. Un récepteur de cannabinoïdes peut avoir des cibles multiples (par exemple CB1 / 2). Ceci est la divergence. Dans l'autre sens, plusieurs récepteurs de cannabinoïdes peuvent avoir la même cible et plusieurs cibles peuvent influencer sur le même processus (par exemple pour la production d'énergie dans les mitochondries). Ceci est la convergence. Avec 18 endocannabinoïdes, 32 cannabinoïdes végétaux et 42 récepteurs de cannabinoïdes (voir ci-dessous), combinés avec les principes de convergence et de divergence, le système cannabinoïde forme un réseau de milliers d'interactions biochimiques qui maintiennent la vie dans des limites soigneusement surveillées.

Les mitochondries, centrales électriques de nos cellules et le réticulum endoplasmique, l'usine de protéines de ces mêmes cellules, sont deux cibles majeures pour de nombreux composants du système endocannabinoïde.

Tous les signaux endocannabinoïdes entrants informent la cellule sur son état d'énergie et son potentiel d'oxydo-réduction ou de stress.

L'état d'énergie est déterminé par le rapport entre l'ATP, la molécule d'énergie «chargé», et de l'ADP, la molécule d'énergie «déchargé».

Le potentiel d'oxydo-réduction est déterminé par le rapport entre les éléments réduits et ceux oxydés dans la cellule. Les éléments oxydés causent des dommages à la cellule et peuvent même provoquer des lésions de l'ADN, des mutations, etc. Voici ce que les anti-oxydants de notre alimentation empêchent. Par coïncidence, les cannabinoïdes sont les meilleurs anti-oxydants dans la nature!

Lorsque l'ATP est élevé, l'ADP est faible et les éléments réduits et oxydés sont en équilibre, cela indique au noyau de la cellule que tout va bien et la cellule peut continuer ce qu'elle fait (se diviser, croître, etc.).

Lorsque l'ATP est en équilibre avec l'ADP, de la même manière que le potentiel d'oxydo-réduction, le signal modifie le stress du noyau de la cellule. La cellule répondra en adaptant ce qu'elle fait jusqu'à ce que le signal soit à nouveau correct.

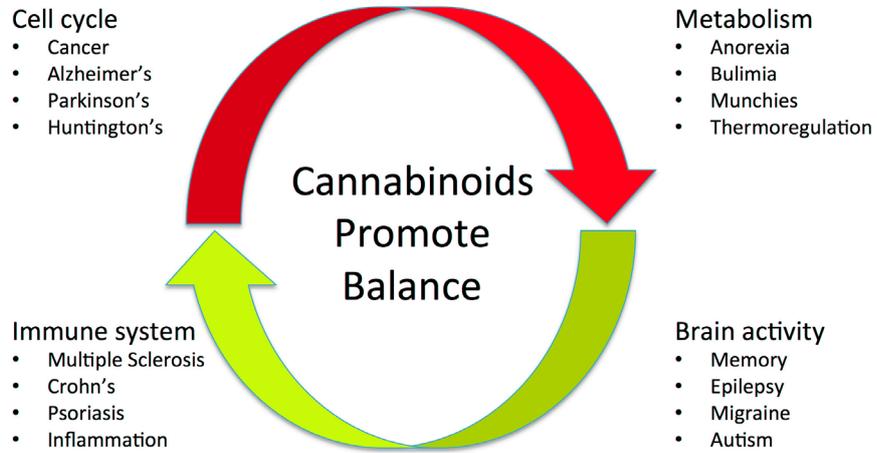
Lorsque l'ATP est faible, l'ADP est élevée, les éléments réduits sont faibles et les éléments oxydés sont élevés, cela provoque un stress considérable dans le noyau cellulaire. La cellule répondra en lançant un programme de suicide cellulaire autonome appelé apoptose. Par l'apoptose, une seule cellule se sacrifie pour le plus grand bien du système (le corps entier).

Sous le stress le plus sévère, il n'y a pas d'énergie/ATP et seulement de l'ADP non chargée. De plus, les éléments oxydés l'emportent largement sur les éléments réduits. Dans ce cas, la cellule est au-delà de l'apoptose et le système immunitaire entre en jeu pour éliminer la cellule surmenée.

Les récepteurs de cannabinoïdes impliqués, et les cascades de signaux qui en résultent, dépendent de la situation physiologique ou de la maladie active, mais en général voilà comment fonctionne le système endocannabinoïde².

² Adapté de: Philosophical Transactions of the Royal Society B, Nunn et al., 2012

Le système endocannabinoïde protège nos fonctions vitales essentielles



De nombreuses maladies sont dues à un système endocannabinoïde dysfonctionnel ou surmené.

Les cannabinoïdes végétaux peuvent stimuler ce système endocannabinoïde.

Figure 1

Que sont les cannabinoïdes?

CANNABINOIDS, TERPENES AND THEIR PLACE IN OUR METABOLIC WEB

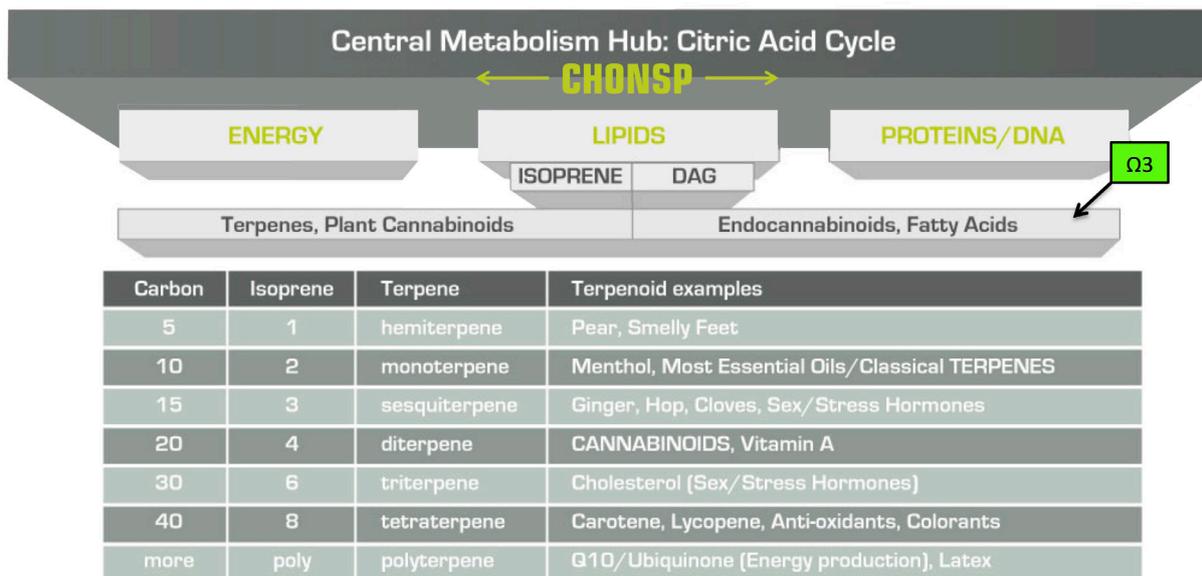


Figure 2

Comment les cannabinoïdes fonctionnent-ils?

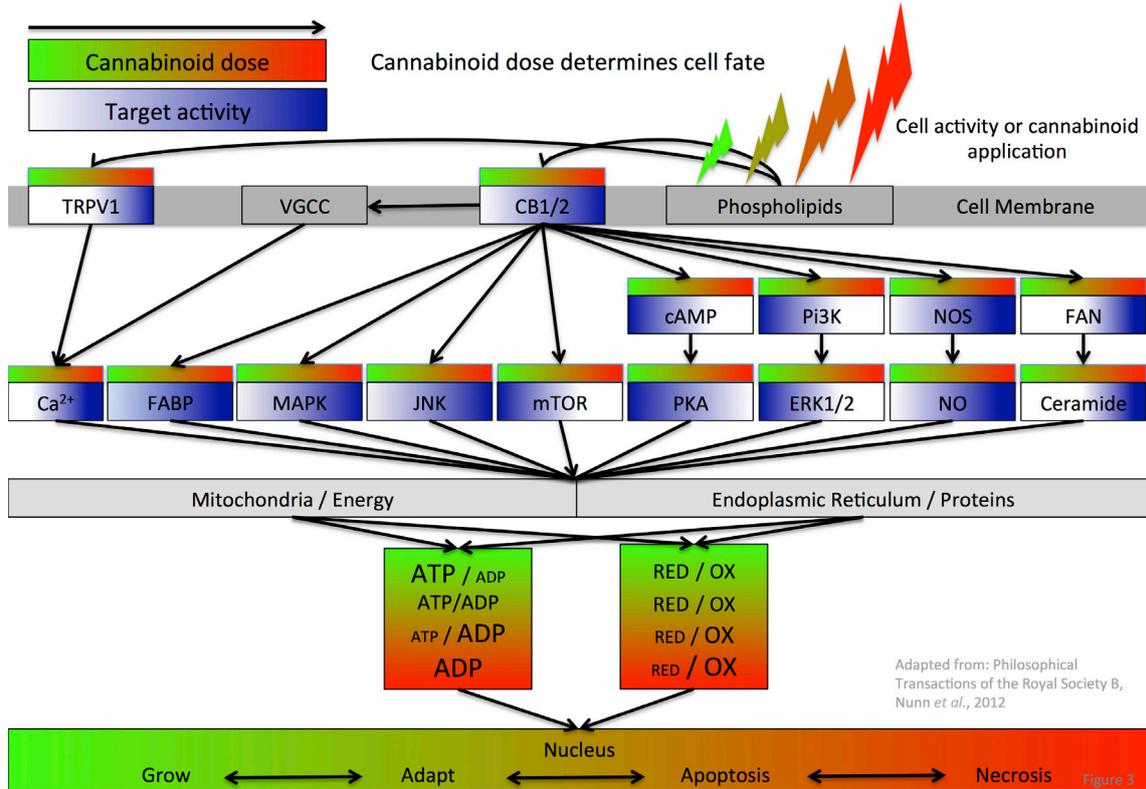


Figure 3

Les cannabinoïdes peuvent soulager les symptômes ou même guérir des maladies

- | | | |
|------------------------------------|-----------------------|----------------------------|
| 1 Acute liver failure | Liver cancer | 25 Hypothyroidism |
| 2 Alzheimer's disease | Lung cancer | 26 Inflammation |
| 3 Addiction | Lymphoma | 27 Insomnia |
| 4 AIDS | Melanoma | 28 Ischemia |
| 5 Anorexia/Bulimia | Prostate cancer | 29 Liver fibrosis |
| 6 Anxiety/Stress | 12 COPD | 30 Malaria |
| 7 Arthritis | 13 Crohn's disease | 31 Migraine |
| 8 Atherosclerosis | 14 Cystic Fibrosis | 32 Multiple sclerosis |
| 9 Autism | 15 Cystitis | 33 Nausea |
| 10 Bladder control | 16 Depression | 34 Obesity |
| 11 Cancer | 17 Diabetes | 35 OCD/ADHD |
| Breast cancer | 18 Dyspepsia | 36 Osteoporosis |
| Colon cancer | 19 Eczema | 37 Pain |
| Endometrial cancer | 20 Endometriosis | 38 Parkinson's disease |
| Gastric cancer | 21 Fragile X syndrome | 39 Psoriasis |
| Glioma | 22 Glaucoma | 40 Psychosis/schizophrenia |
| Head and neck squamous cell cancer | 23 Graft rejection | 41 Tinnitus |
| | 24 Huntington's | |

30,100 articles scientifiques publiés (Octobre 2016)

99% de toute la recherche se concentre sur deux cannabinoïdes:

THC, potentiel thérapeutique élevé, avec effets psychoactifs

CBD, potentiel thérapeutique moindre, mais sans effets psychoactifs

Figure 4

Les cannabinoïdes peuvent soulager les symptômes ou même guérir des maladies

L'utilisation thérapeutique des cannabinoïdes remonte à des milliers d'années dans des endroits comme l'Inde et la Chine où le cannabis a été recommandé contre le paludisme, la dysenterie et la constipation, pour éliminer les douleurs rhumatismales ou menstruelles, pour induire le sommeil et pour stimuler l'appétit.

Malheureusement, beaucoup de preuves de la valeur thérapeutique des cannabinoïdes sont anecdotiques et non soutenues par des méthodes scientifiques. Cependant, il y a maintenant beaucoup de données scientifiques qui appuient l'utilisation thérapeutique des cannabinoïdes.

À ce jour, il existe des preuves scientifiques de la valeur thérapeutique des cannabinoïdes dans de nombreux troubles (figure 4). Cela inclut certaines des maladies les plus invalidantes et financièrement lourdes dans les pays développés: la maladie d'Alzheimer, le cancer, la dépression, le diabète, l'épilepsie, l'obésité, la douleur et d'autres. Pour obtenir une description détaillée de ces évidences, consultez le lien suivant (en anglais): (<http://www.ghmedical.com/disease-indications>).

Cette liste est susceptible de se développer, puisque chaque trouble incluant une division cellulaire asymétrique, le métabolisme, le système immunitaire ou l'activité cérébrale est potentiellement éligible à une thérapie aux cannabinoïdes.

Remarquablement, la majeure partie des preuves de l'utilisation thérapeutique des cannabinoïdes repose sur une utilisation conjointe du THC et du CBD. Le THC, le cannabinoïde par excellence, est connu pour stimuler l'appétit, bloquer la douleur et induire le sommeil et l'amnésie. De plus, le THC peut empêcher la division des cellules cancéreuses et la dégénérescence des cellules du cerveau chez le patient atteint d'Alzheimer. Fait intéressant, bien que le THC fasse habituellement des ravages sur la mémoire des utilisateurs récréatifs, il peut effectivement améliorer la mémoire chez les patients atteints de démence. Cela montre un point important: l'effet des cannabinoïdes dépend beaucoup de l'individu

et de sa situation. En bref, le THC est le principal cannabinoïde psychoactif, mais il a aussi un potentiel thérapeutique phénoménal.

Le CBD est une sorte de THC-allégé; les propriétés thérapeutiques du CBD sont faibles par rapport au THC, mais le CBD n'est pas psychoactif³. En fait, le CBD peut contrecarrer l'effet psychoactif du THC, empêchant un patient d'obtenir l'effet high/stone (psychoactif), augmentant ainsi la valeur thérapeutique du THC. Cela montre un autre point important: les cannabinoïdes peuvent être combinés pour sculpter synergiquement l'effet désiré.

Cannabinoïdes 'orphelins' aux fonctions inconnues

En dehors du THC et du CBD, 30 autres cannabinoïdes végétaux ont été décrits, qui activent l'un des 42 récepteurs de cannabinoïdes dans le corps (figures 5, 6). Presque rien n'est connu au sujet de ces cannabinoïdes. Cependant, ils sont tenus d'avoir une valeur thérapeutique dans les extractions de cannabis (contenant probablement tous les cannabinoïdes en quantités variables) qui donnent toujours de meilleurs résultats cliniques que les cannabinoïdes isolés individuellement (lire THC et CBD). Ceci suggère la présence d'autres cannabinoïdes avec des fonctions inconnues permettant une plus grande synergie entre les cannabinoïdes (voir ci-dessus).

La raison pour laquelle on ne sait rien au sujet de ces cannabinoïdes orphelins est tout simplement parce qu'ils ne sont pas là en quantité suffisante pour effectuer des recherches ou être utilisés thérapeutiquement. Ironie du sort, cela pourrait être le résultat de la reproduction sélective; puisque le cannabis a été interdit, d'abord par les Etats-Unis en 1937 et plus tard dans le monde entier, tous les critères de sélection en dehors de ceux de loisirs sont devenus obsolètes. Par conséquent, toutes les souches de cannabis disponibles commercialement dans le monde sont riches en THC et faibles dans la plupart des autres cannabinoïdes.

Afin d'exploiter le plein potentiel thérapeutique du cannabis, ces cannabinoïdes 'orphelins' devraient être isolés, purifiés et testés. Pour cela, il est nécessaire de tourner notre attention vers des variétés de cannabis primitives, qui n'ont pas

³ Les propriétés thérapeutiques du CBD sont beaucoup moins documentées que celles du THC. La recherche concernant le CBD a pris son envol au cours des dernières années et pourrait bien prouver que le CBD est autant voir plus thérapeutique que le THC.

été sélectionnées pour maximiser leur niveau de THC. Ces variétés primitives sont donc supposées avoir des niveaux relativement élevés d'autres cannabinoïdes.

Les classes de récepteurs de cannabinoïdes

Tout comme il y a plus de cannabinoïdes que le **THC** seul, il y a plus qu'un seul récepteur de cannabinoïde. À ce jour, nous avons trouvé 42 récepteurs qui sont activés, bloqués ou autrement modulés par les cannabinoïdes. Ces récepteurs sont répartis en 10 classes (figure 6).

La première classe des «vrais» récepteurs de cannabinoïdes se compose de deux membres. Le récepteur **CB1** est plus abondant dans le cerveau, mais présent dans tout le corps. Bien que le **CB1** puisse servir de médiateur à de nombreuses fonctions, il est surtout connu pour son rôle de rétroaction négative sur l'activité cérébrale: la Dépolarisation induit la Suppression de l'Excitation / de l'Inhibition. En bref, cela signifie que quand une cellule nerveuse est activée par une autre cellule nerveuse, elle va libérer un endocannabinoïde qui permettra de réduire la possibilité d'être de nouveau activée par cette même cellule. En conséquence, les liens les plus forts deviennent plus faibles et ceux les plus faibles ont une chance de se renforcer. Ce facteur ,démocratisant' est la raison pour laquelle les consommateurs de cannabis parlent souvent, d'une part, d'une difficulté à se souvenir des choses, et d'autre part d'une augmentation de l'inspiration / des associations d'idées.

Le récepteur **CB2** est plus abondant sur les cellules du système immunitaire, mais peut être trouvé dans tout le corps. Comme **CB1**, **CB2** peut adopter de nombreuses fonctions mais il est plus connu pour sa capacité à supprimer, renforcer ou moduler le système immunitaire et les réactions inflammatoires.

CB1 et **CB2** sont tous deux des Récepteurs Couplés aux Protéines G (**GPRs**). Les **GPRs** sont une famille de protéines qui contrôlent une gamme de fonctions cellulaires essentielles telles que la division cellulaire et le métabolisme. C'est le potentiel d'interférence avec ces processus qui explique le vaste potentiel thérapeutique des cannabinoïdes.

La deuxième classe, celle des récepteurs de cannabinoïdes 'orphelins', se compose également de GPRs. Ces récepteurs sont appelés orphelins parce que leur fonction principale ou leur classification sont toujours discutées. Quand bien même:

GPR18 est impliqué dans la mort cellulaire programmée, et les réponses immunitaires.

GPR30 est impliqué dans le cancer du sein et de la prostate et a une interaction avec le **CBD** qui doit encore être définie.

GPR55 joue probablement un rôle dans la division cellulaire et la croissance.

GPR119 est impliqué dans la sécrétion d'insuline et le contrôle alimentaire.

La troisième classe est celle des récepteurs «nucléaires». Les récepteurs nucléaires sont impliqués dans la régulation des gènes et sont des facteurs essentiels dans la différenciation des cellules et le métabolisme.

PPAR α est impliqué dans le métabolisme des lipides et la neuroprotection.

PPAR γ régule les graisses, la sensibilité à l'insuline et l'inflammation.

PPAR β/δ est présent dans le cerveau, les tissus adipeux et la peau, mais mise à part sa capacité de liaison, son rôle en ce qui concerne les cannabinoïdes reste inconnu.

La quatrième classe de récepteurs est formée par les **TRPs**, pour Transient Receptor Potential (Potentiel de Récepteur Transitoire). Les **TRPs** sont surtout connus pour leur implication dans la vision et la sensation de la douleur, de la température, de la pression et dans la perception des goûts.

TRPV1, 2, 3 et **4** sont impliqués dans la régulation de la chaleur du corps et la détection de la douleur et ... du goût de la Vanille.

TRPV1 est impliqué dans la détection de la douleur, du froid et de l'étirement musculaire.

TRPM8 a un rôle indéterminé dans la perception sensorielle générale.

Cannabinoïdes 'orphelins' aux fonctions inconnues

1 CBV	10 THCA	19 8-OH-CBN
2 THCV	11 THCVA	20 CBV
3 CBC	12 11-OH- Δ^9 -THC	21 6,7-epoxy-CBG
4 CBG	13 11-COOH- Δ^9 -THC	22 5-métoxy-CBG
5 CBN	14 10- α -OH-THC	23 4-OH-5-acétoxy-CBG
6 CBDA	15 Cannabiripsol	24 Cannabichromanone B
7 CBGA	16 10- α -OH-HexaHC	25 Cannabichromanone C
8 CBDV	17 Δ^8 THC	26 Cannabichromanone D
9 CBGV	18 10- α -OH- Δ^8 THC	

- Les souches de cannabis commerciales sont produites pour avoir des niveaux élevés de THC ou de CBD
- Les cannabinoïdes orphelins ne sont pas disponibles en quantités suffisantes pour des applications de recherche ou thérapeutiques
- Les variétés de cannabis primitives sont une source de cannabinoïdes orphelins

Figure 5

Les classes de récepteurs de cannabinoïdes

Liste des récepteurs et canaux ioniques qui sont activés, bloqués ou modulés par les cannabinoïdes

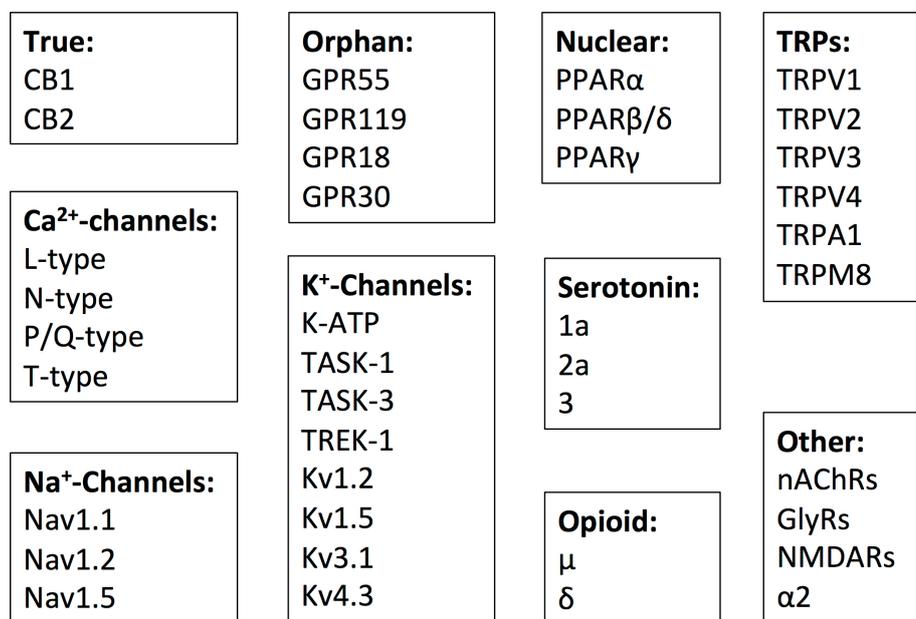


Figure 6

Pour les autres classes de récepteurs de cannabinoïdes, le terme récepteur est utilisé génériquement pour couvrir tout ce qui a une interaction directe avec un cannabinoïde, avec des conséquences fonctionnelles.

Ces récepteurs sont différents types de récepteurs de neurotransmetteurs et des canaux ioniques qui constituent le mécanisme de base du cerveau; canaux calciques, canaux à sodium, canaux potassiques, récepteurs de la sérotonine, récepteurs opioïdes et récepteurs pour l'acétylcholine, la glycine, le glutamate et l'adrénaline.

Parce qu'au cœur de la fonction cérébrale, les interactions de ces récepteurs avec les cannabinoïdes offrent un potentiel thérapeutique énorme. Les cannabinoïdes se sont déjà révélés prometteurs dans les troubles cérébraux allant de l'épilepsie et des migraines à l'autisme, la dépression et la psychose. Bien que les résultats soient loin d'être équivoques, il faut noter que nous avons à peine effleuré la recherche sur les cannabinoïdes et de plus amples recherches sont garanties.

La liste des récepteurs de cannabinoïdes aura probablement plusieurs mises à jour futures, mais déjà une image émerge: les cannabinoïdes ont un large éventail de récepteurs qui régulent de nombreuses fonctions essentielles du corps, offrant une vaste promesse thérapeutique aux cannabinoïdes.

Fumer du cannabis a un potentiel thérapeutique limité; des extraits concentrés sont nécessaires

La majorité des utilisateurs de cannabis médical préfèrent fumer leur cannabis. Probablement parce que le cannabis fumé agit relativement rapidement et est facile à doser. Voyons ce qui se passe quand quelqu'un fume du cannabis (figure 7). Dans le panneau supérieur, les barres rouges représentent les récepteurs qui peuvent être activés par le THC.

L'axe vertical représente la gamme physiologique des niveaux de cannabinoïdes qui peuvent être trouvés dans le corps. La bande rouge horizontale illustre la gamme des niveaux de THC qui peuvent être attendus au maximum, dix minutes après avoir commencé à fumer (en haut de la bande), après une demi-heure (ligne rouge) et après 2 heures (en bas de la bande). Quand une barre rouge n'atteint pas la zone rouge (exemple du GPR55), cela signifie que ce récepteur sera activé fortement et pendant une longue période après avoir fumé du cannabis.

Quand une barre rouge se termine dans la zone rouge (exemple du CB1) cela signifie que le récepteur est activé tant que le niveau de cannabinoïdes est supérieur à la barre.

Quand une barre rouge se termine au-dessus de la zone rouge (exemple du TRPV3) cela signifie que le récepteur n'est jamais activé en fumant du cannabis.

Dans le cas du THC, cela signifie que 8 récepteurs sur 18 ne sont jamais activés. Néanmoins, le panneau inférieur montre qu'aucun des 19 récepteurs n'est activé par le CBD lorsque le cannabis est fumé⁴.

Cela montre un point très important à propos des cannabinoïdes: fumer du cannabis peut être efficace pour traiter certaines maladies, mais on ne peut espérer un potentiel thérapeutique pour chacune des maladies précédemment mentionnées. Par conséquent, pour atteindre le plein potentiel thérapeutique des cannabinoïdes, de plus fortes préparations ou extraits de cannabinoïdes sont nécessaires. Fumer du cannabis ne serait donc pas le moyen le plus efficace pour obtenir des cannabinoïdes et d'autres voies d'administration de ces cannabinoïdes doivent être explorées (voir ci-dessous).

⁴ Les valeurs pour l'activation du récepteur sont dérivées de la littérature. Pour une justification complète des valeurs utilisées, veuillez consulter le lien suivant: <http://www.ghmedical.com/endocannabinoid-system/> Les valeurs de THC proviennent de: Huestis, M.A. (2007).

Human Cannabinoid Pharmacokinetics. Chem. Biodivers. 4, 1770–1804. Les valeurs de CBD après avoir fumé du cannabis n'ont jamais été mesurées, mais sont extrapolées à partir du THC et de la teneur en CBD estimée dans le cannabis disponible dans le commerce.

Fumer du cannabis a un potentiel thérapeutique limité; des extraits concentrés sont nécessaires

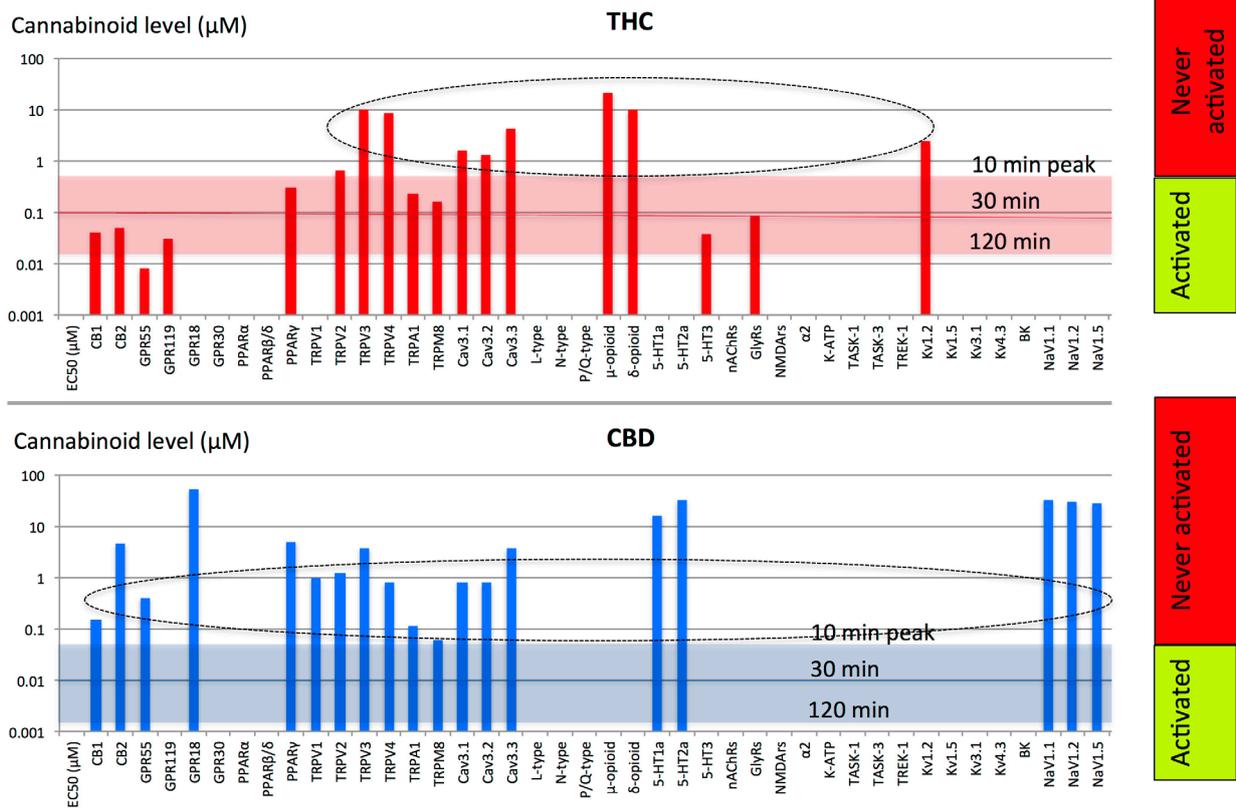


Figure 7

Matrice d'Activation des Récepteurs de Cannabinoïdes: pour des cocktails de cannabinoïdes optimaux

Lorsque nous faisons un profil d'activation des récepteurs similaire pour tous les récepteurs de cannabinoïdes, nous obtenons la Matrice d'Activation des Récepteurs de Cannabinoïdes (figure 8)⁵.

L'axe des X, allant de l'avant vers la gauche, contient tous les cannabinoïdes végétaux (THC, CBD, etc.) et tous les endocannabinoïdes (NarGly, 2OG, etc.) connus pour se lier, activer, inhiber ou moduler la fonction de l'un des récepteurs de cannabinoïdes connus.

L'axe des Y, allant de l'avant vers la droite, contient tous les récepteurs aux cannabinoïdes connus pour se lier, être activés, inhibés ou autrement modulés par l'un des cannabinoïdes connus.

L'axe vertical des Z, allant de 0,0001 à 100 μM (micromètre) couvre la gamme physiologique des concentrations de cannabinoïdes auxquelles ils opèrent.

La ligne rouge sur l'axe Y indique le niveau de THC maximum après avoir fumé un joint (correspondant au sommet de la bande rouge dans la figure 7). Si nous traçons un plan virtuel à travers le graphique au niveau de la ligne rouge, toute barre pointant vers le haut représente un récepteur non activé par ce cannabinoïde spécifique à ce niveau de concentration. Toute barre pointant vers le bas représente un récepteur qui est activé.

Ce que nous voyons c'est qu'à ce niveau particulier (niveau de THC maximum après avoir fumé une cigarette de cannabis), la plupart des récepteurs ne sont pas activés par la plupart des cannabinoïdes.

Il faut se rendre compte que la majorité du cannabis possède un taux très élevé de THC et très faible pour tous les autres cannabinoïdes et les niveaux réalistes

de ces autres cannabinoïdes sont facilement 10 à 100 fois inférieurs à celui du THC. Si nous dessinons un plan autour du 0,01 ou 0,001, nous verrions que presque aucun récepteur n'est activé. Cela signifie que fumer un joint peut activer quelques récepteurs grâce au THC, mais la grande majorité des interactions cannabinoïdes-récepteurs de cannabinoïdes exige des niveaux beaucoup plus élevés, et donc différentes voies d'administration.

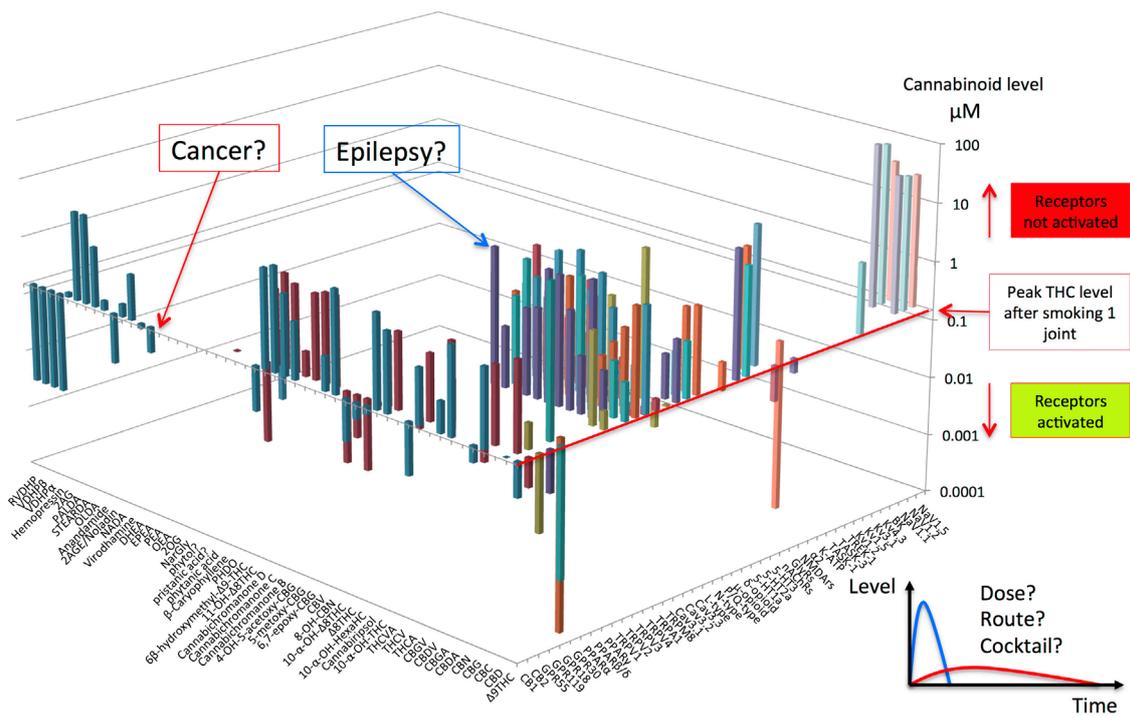
La Matrice d'Activation des Récepteurs de Cannabinoïdes montre que différents récepteurs de cannabinoïdes sont différemment activés par différents cannabinoïdes à différentes concentrations. Nous savons aussi que différents récepteurs sont liés à différentes fonctions corporelles. Ainsi, pour lutter contre le cancer, un cocktail tout à fait différent de cannabinoïdes est nécessaire que pour traiter l'épilepsie.

Les données utilisées dans ce graphique sont issues de nombreuses études différentes, utilisant différentes méthodologies, rendant l'interprétation de cette matrice difficile. En outre, plusieurs des interactions possibles entre cannabinoïdes et récepteurs sont encore vides. Cela peut être parce que l'interaction n'existe pas ou parce qu'elle n'a pas encore été testée.

En tant que première étape vers la découverte du plein potentiel thérapeutique des cannabinoïdes, La Matrice d'Activation des Récepteurs de Cannabinoïdes doit être refaite à l'aide de méthodes normalisées. Cette matrice pourra ensuite être utilisée pour formuler des cocktails de cannabinoïdes optimisés pour chaque maladie admissible.

⁵ La Matrice d'Activation des Récepteurs de Cannabinoïdes est dérivée d'une méta-analyse des valeurs rapportées dans de nombreuses études différentes. Puisque les études n'utilisent pas toutes la même méthodologie et les mêmes critères, il faut être prudent pour interpréter ce graphique. Cependant, une conclusion qui peut être tirée en toute sécurité à partir de ce graphique est que la plupart des récepteurs de cannabinoïdes sont activés par des cannabinoïdes différents, à différentes concentrations, et donc que des cocktails de cannabinoïdes de compositions différentes peuvent être utilisés pour obtenir un effet particulier.

Matrice d'Activation des Récepteurs de Cannabinoïdes: pour des cocktails de cannabinoïdes optimaux



18 endocannabinoids + 32 plant cannabinoids x 42 cannabinoid receptors = 1000s of solutions

Figure 8

Voie d'administration

En dehors de trouver le cocktail de cannabinoïdes optimal, la voie d'administration est tout aussi importante à mettre au point, en vue d'un traitement optimal pour un trouble spécifique (figure 9).

Fumé

Comme indiqué précédemment, fumer du cannabis peut être adapté pour traiter certaines maladies ou inconforts, mais laisse de nombreux récepteurs sans activation et n'est donc pas une option valable pour toutes les maladies. De plus, la combustion incinère environ 30% des cannabinoïdes disponibles. L'effet maximum est atteint rapidement et dure peu de temps.

Ingéré

Lorsque vous ingérez des cannabinoïdes, l'effet prend beaucoup plus de temps pour commencer, puis atteindre son effet maximum et enfin diminuer progressivement. Cependant, les cannabinoïdes ingérés sont baignés dans l'acide de l'estomac d'abord, puis partiellement métabolisés par le foie, ce qui limite fortement la biodisponibilité de ces cannabinoïdes⁶.

Sublingual

Appliquer les cannabinoïdes aux membranes muqueuses de la bouche (langue, joues, palet ou gencives) plutôt que de les ingérer double leur biodisponibilité et réduit considérablement le «délai d'action».

Application locale

L'application sur la peau prend des heures pour prendre effet, mais l'effet peut durer plusieurs jours. Des effets similaires mais distincts sont atteints par application rectale ou vaginale. L'application locale est lente à se mettre en place, longue dans la durée d'effet et, surtout, ne produit pas d'effets secondaires psychoactifs.

Voie nasale

Alternativement, des cannabinoïdes délivrés par spray nasal peuvent agir en quelques secondes.

Ainsi, selon l'effet désiré, différentes voies d'administration peuvent être préférées.

Essais cliniques

Une fois que le cocktail de cannabinoïdes optimal et la voie d'administration idéale pour traiter une maladie spécifique auront été formulés, ces cocktails pourront être testés lors d'essais cliniques. D'ici là, la seule option est de savoir si oui ou non le cocktail est psychoactif (rendant un patient high ou stone); le THC est le principal ingrédient psychoactif du cannabis, mais il est aussi (actuellement) le cannabinoïde auquel on attribue le plus de valeur thérapeutique. Par conséquent, un extrait de cannabis qui est riche en THC peut avoir un effet thérapeutique, mais avec le risque de produire des effets psychoactifs.

Un patient qui ne veut que les effets thérapeutiques des cannabinoïdes, sans effet psychoactif, peut opter pour l'ajout de CBD supplémentaire pour neutraliser les effets psychoactifs du THC sans interférer avec les avantages thérapeutiques.

Alternativement, on peut choisir de tenir à l'écart du cocktail tous les cannabinoïdes psychoactifs, mais il convient de noter que les cannabinoïdes non-psychotropes ont jusqu'à présent montré un effet thérapeutique bien moindre que le THC, et donc ces cocktails seront moins efficaces dans de nombreuses maladies.

Le meilleur potentiel thérapeutique reste encore à espérer une fois que nous commencerons à formuler des cocktails de cannabinoïdes spécifiques à des maladies ciblées, mais cela demande du temps, de l'argent et un climat politique qui permettrait de réaliser ces recherches salvatrices.

⁶ La biodisponibilité est une mesure du pourcentage d'une substance biologiquement active disponible pour une réaction. Par définition, les composés injectés en intra-veineuse ont une biodisponibilité de 100% et tout autre mode d'administration est évalué par rapport à cela.

Voie d'administration

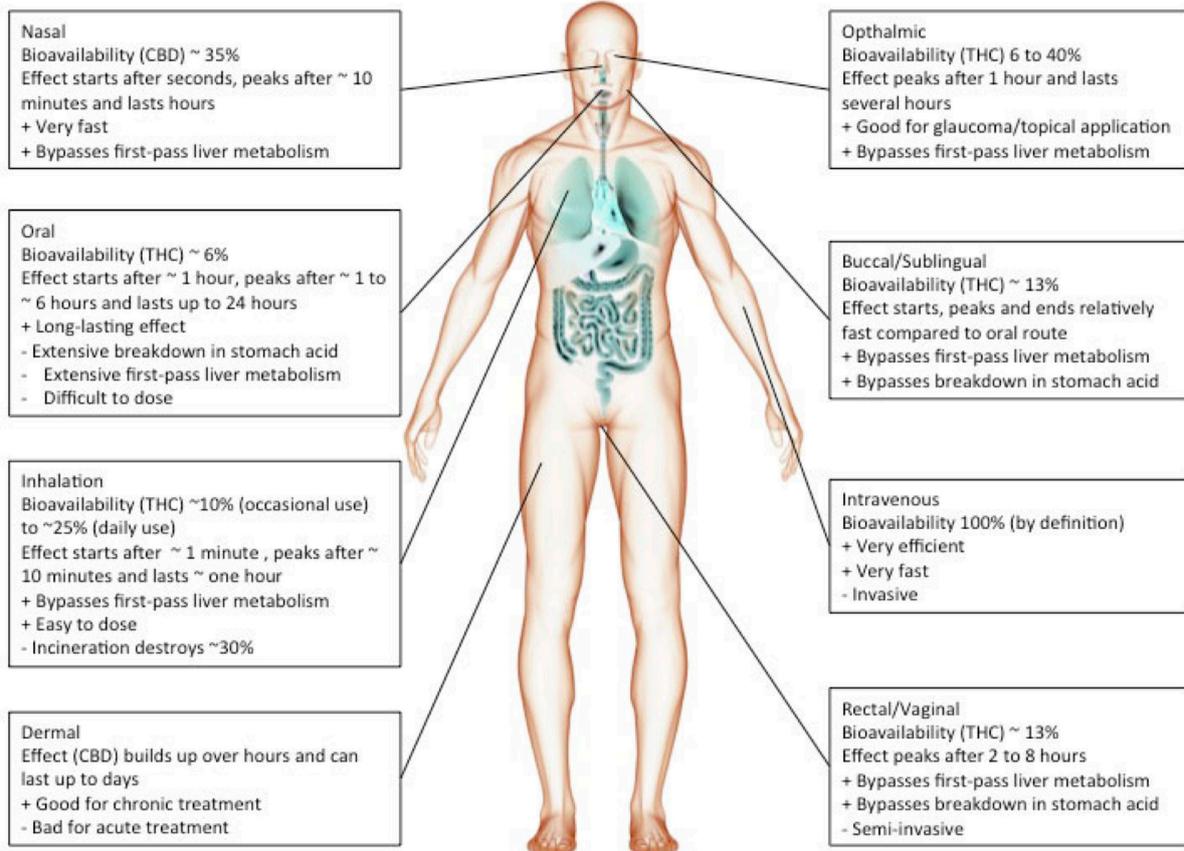


Figure 9

Figure 9

Perspective

Les cannabinoïdes sont révolutionnaires, même du point de vue biologique: la règle générale de l'évolution est d'utiliser l'énergie de manière efficace, d'éliminer tout organisme qui ne fait pas partie de notre corps et de maximiser nos fonctions cérébrales.

L'efficacité énergétique nous amène à stocker de la nourriture en excès, nous faisant grossir.

L'efficacité énergétique provoque également un contrôle génétique de la division cellulaire, diminuant avec l'âge, engendrant cancer, maladie d'Alzheimer, etc.

Un système immunitaire rigoureux, éliminant tout ce qu'il ne reconnaît pas, cause des dommages collatéraux tels que la sclérose en plaques, le syndrome de l'intestin irritable et l'inflammation.

Enfin, nos cerveaux immensément développés et efficaces ont développé des bogues sophistiqués comme l'autisme, l'épilepsie, la dépression et la psychose.

Les cannabinoïdes relâchent un peu les rênes de l'efficacité sur notre métabolisme, notre système immunitaire et notre cerveau.

Les cannabinoïdes (et notre système endocannabinoïde) semblent détourner l'attention de notre métabolisme du rendement énergétique (lire croissance optimale) pour optimiser l'entretien du corps au détriment de ce rendement énergétique. Une telle adaptation ne devrait normalement pas être viable du point de vue de l'évolution, mais est en fait parfaite pour les sociétés occidentales modernes où la nourriture est disponible en quantité amplement suffisante et où nous avons tendance à mourir d'obésité ou d'affections apparentées.

Il est pensable que l'excès d'énergie obtenu en bloquant le stockage des graisses soit utilisé pour augmenter l'entretien / le renouvellement cellulaire. Ceci, à son tour, pourrait relâcher la

pression sur le cerveau et le système immunitaire pour nous rendre plus sain d'esprit et de corps. Pour avancer vers un tel paradigme nous devons faire plus de recherches pour mettre à jour la Matrice d'Activation des Récepteurs de Cannabinoïdes et déterminer quelle est l'action de chaque cannabinoïde sur chaque type de cellule concernée. Alors seulement nous pourrions commencer à développer des cocktails de cannabinoïdes capables d'orienter notre état mental et physique vers l'endroit où nous voulons qu'il soit.

A propos de l'auteur:

Dr Joost Heeroma est un chercheur biomédical avec une Maîtrise en Physiologie Médicale et Neurobiologie et un Doctorat en Génomique Fonctionnelle. Joost est spécialisé dans l'homéostasie; une collection de mécanismes de rétroaction biologique qui maintiennent le corps en équilibre et exempt de maladie.

Pour sa thèse de Maîtrise, Joost a étudié le réseau génétique qui contrôle la division cellulaire et protège donc le corps contre la dégénérescence d'une part et le cancer d'autre part. Pour sa thèse de Doctorat, Joost a étudié comment l'activité cérébrale se règle via des contrôles rétroactifs sur la structure du cerveau (Heeroma et al, 2003, 2004; Verhage et al., 2000). En tant que chercheur postdoctoral, Joost a étudié comment le cerveau utilise des mécanismes d'anticipation et de rétroaction pour chiffrer les souvenirs et comment les mutations qui perturbent la rétroaction négative dans le cerveau causent des maladies cérébrales comme l'épilepsie (Heeroma et al, 2009; Lamsa et al, 2005, 2007.).

Il a ensuite utilisé ce principe pour développer la thérapie génique pour l'épilepsie (Walker et al., 2013; Wykes et al., 2012).. Maintenant, Joost étudie ce qui est peut-être le plus grand groupe de régulateurs rétroactifs: les cannabinoïdes. Joost est actuellement propriétaire de Heeroma Biotechnology Consultancy et directeur scientifique de GH Medical.

References:

- Heeroma, J.H., Plomp, J.J., Roubos, E.W., and Verhage, M. (2003). Development of the mouse neuromuscular junction in the absence of regulated secretion. *Neuroscience* 120, 733–744.
- Heeroma, J.H., Roelandse, M., Wierda, K., van Aerde, K.I., Toonen, R.F.G., Hensbroek, R.A., Brussaard, A., Matus, A., and Verhage, M. (2004). Trophic support delays but does not prevent cell-intrinsic degeneration of neurons deficient for munc18-1. *Eur. J. Neurosci.* 20, 623–634.
- Heeroma, J.H., Henneberger, C., Rajakulendran, S., Hanna, M.G., Schorge, S., and Kullmann, D.M. (2009). Episodic ataxia type 1 mutations differentially affect neuronal excitability and transmitter release. *Dis. Model. Mech.*
- Lamsa, K., Heeroma, J.H., and Kullmann, D.M. (2005). Hebbian LTP in feed-forward inhibitory interneurons and the temporal fidelity of input discrimination. *Nat. Neurosci.* 8, 916–924.
- Lamsa, K.P., Heeroma, J.H., Somogyi, P., Rusakov, D.A., and Kullmann, D.M. (2007). Anti-Hebbian long-term potentiation in the hippocampal feedback inhibitory circuit. *Science* 315, 1262–1266.
- Verhage, M., Maia, A.S., Plomp, J.J., Brussaard, A.B., Heeroma, J.H., Vermeer, H., Toonen, R.F., Hammer, R.E., van den Berg, T.K., Missler, M., et al. (2000). Synaptic assembly of the brain in the absence of neurotransmitter secretion. *Science* 287, 864–869.
- Walker, M.C., Schorge, S., Kullmann, D.M., Wykes, R.C., Heeroma, J.H., and Mantoan, L. (2013). Gene therapy in status epilepticus. *Epilepsia* 54 Suppl 6, 43–45.
- Wykes, R.C., Heeroma, J.H., Mantoan, L., Zheng, K., MacDonald, D.C., Deisseroth, K., Hashemi, K.S., Walker, M.C., Schorge, S., and Kullmann, D.M. (2012). Optogenetic and Potassium Channel Gene Therapy in a Rodent Model of Focal Neocortical Epilepsy. *Sci. Transl. Med.*

À GH Medical, nous menons des recherches sur les cannabinoïdes, leur rôle naturel dans le corps humain, et leur potentiel à prévenir et soigner des maladies.

Adresse: Keienbergweg 49, Amsterdam. NL

Tel: 0031207163834

E-mail: joost@ghmedical.com

