

Le rôle des cannabinoïdes en Immunomodulation

par Dre Lyne Desautels MD,MSc,BSc.

Le rôle des cannabinoïdes en immunomodulation

Depuis la découverte du système endocannabinoïde, on ne cesse de découvrir et d'apprendre sur les rôles de ce dernier en régulation de tout genre. Comme ce système est présent dans tout le corps, il semble jouer un rôle important dans l'homéostasie notamment en neuromodulation et immunomodulation (37).

Ce système est composé de récepteurs CB1 et CB2, de ligands tels que le N-arachidonylethanolamide (AEA ou anandamide) et le 2-arachidonoylglycerol (2-AG). Les récepteurs sont couplés à des protéines G (GRP). Couplés à ces protéines G, ils régulent la libération de différentes substances chimiques ayant des fonctions de régulation neurologique et immunologique. Les récepteurs CB1 sont situés sur les neurones mais aussi sur l'hypophyse, sur certaines cellules immunitaires ainsi que dans les tissus des organes de la reproduction. Les récepteurs CB2 sont quant à eux situés principalement sur les cellules du système immunitaire. Les récepteurs GRP sont localisés dans certaines glandes dont les surrénales et la rate ainsi que dans le système digestif.

Le THC et le CBD: principaux cannabinoïdes exogènes ou phytocannabinoïdes (PCB)

Le THC (tetrahydrocannabinol) agit sur les récepteurs CB1 comme agoniste partiel . Les récepteurs CB1 sont responsables des effets psychoactifs et sont principalement impliqués en immunomodulation agissant sur les cellules T (lymphocytesT). Le CBD agit quant à lui sur les récepteurs CB1 et CB2 déclenchant une cascade métabolique favorisant les activités anti -inflammatoires du système immunitaire. D'autres substances comme les terpènes et les flavanoïdes sont reconnus comme ayant un rôle qui reste à préciser. À titre indicatif, le terpène B-caryophyllène est toutefois connu principalement comme agoniste des récepteurs CB2 mais peut devenir antagoniste selon les besoins physiologiques.

L'expression des récepteurs cannabinoïdes est différente selon les types de cellules (32,33,35). Ils sont exprimés fortement sur les lymphocytes B, les cellules NK, les monocytes, les neutrophiles ainsi que sur les leucocytes CD4 & CD8. Le niveau d'expression dépend du stade d'activation de la cellule. Dans certaines études chez les souris déficientes en amidohydrolase des acides gras (FAAH) une enzyme importante dans le métabolisme du AEA, on a remarqué une augmentation du AEA avec une atténuation de la réponse inflammatoire. Ceci nous laisse croire que les cannabinoïdes exogènes pourraient avoir un effet immunosuppresseur et immunomodulateur.



Table 1

Effect of endocannabinoids on functions of different immune cells.

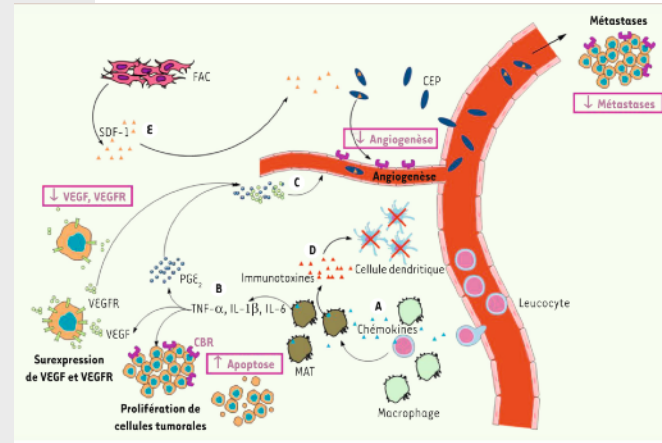
Immune cells	Functions affected	Receptor involved
T-lymphocytes	Proliferation; cell death by apoptosis; Th1/Th2 cytokine secretion, polarization; cell number	CB2
B-lymphocytes	Inhibition of antibody formation; Ig production; Ig isotype switching; proliferation; cell number	CB1 and CB2
Haematopoietic cell line	Cell growth	Non-CB1, CB2
Macrophages	Decreased Inflammatory mediators; antigen presentation; migration; phagocytosis; increased adhesion	CB2
Mast cells	Down modulate mast cell activation; decreased TNF- α ; decreased mast cell-dependent angiogenesis	Non-CB1, CB2
Dendritic cells	Growth and maturation; apoptosis; recruitment during innate immune response	CB1, CB2
Natural killer cells and neutrophils	Cytolytic activity; chemokines; cytokines	Non-CB1, CB2
Cancer cells	Cell cycle arrest; apoptosis; growth inhibitor	CB1, CB2 receptor, TRPV1, lipid rafts

L'activité immunosuppressive des cannabinoïdes

Les cannabinoïdes agissent sur 4 types d'immunomodulation (35, 50):

1. L'induction de l'apoptose
2. L'inhibition de la prolifération cellulaire
3. L'inhibition des cytokines
4. L'induction de régulation de cellules T

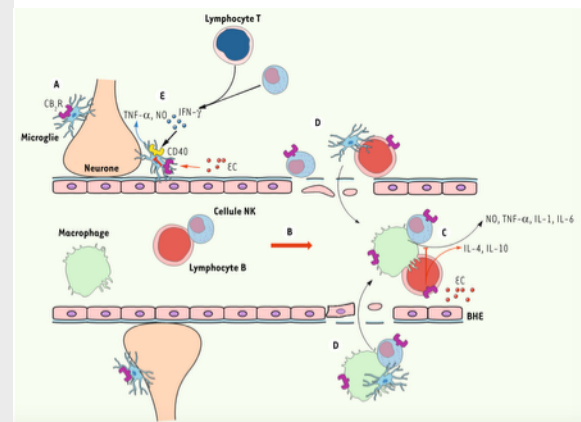
12 février 2020



Dans l'apoptose, c'est-à-dire la mort cellulaire, il semblerait que le $\Delta 9$ THC agit plus fort sur les lymphocytes naifs que sur les lymphocytes T activés. L'apoptose étant plus importante avec le THC seul qu'en présence de THC additionné à un agent mitogène (14,35). Il semblerait que les lymphocytes activés auraient une activité de régulation négative sur l'expression des récepteurs CB2, diminuant ainsi leur sensibilité au THC. Ce phénomène démontre la complexité du système de régulation immunitaire qui s'ajuste en fonction des stades d'activation et selon la réponse favorable ou non. Le CBD, lui, semble agir selon le temps et de la dose sur les CD4+ et les CD8+. Il agit en produisant des dérivés réactifs de l'oxygène (ROS).

Les Cannabinoïdes inhibent la prolifération cellulaire

Nous savons que l'exposition à de faibles doses de THC stimule les lymphocytes mais qu'à fortes doses, on observe une inhibition de certains mécanismes mitogènes (altération de l'ADN) (14,35). Il y aurait une inactivation de certaines cytokines (l'interleukine IL-10 & l'interféron IFN- γ) amenant une inactivation cellulaire. Cette modulation cellulaire aurait un mécanisme mixte aussi observé sur les lymphocytes B.



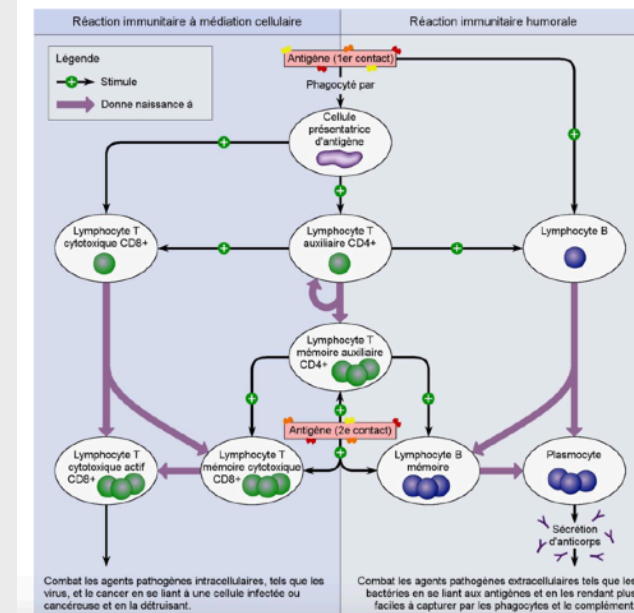
Les Cannabinoïdes inhibent les cytokines dans la migration cellulaire inflammatoire

On sait que le cannabidiol (CBD) inhibe certaines cytokines (IL-1, IL12, TNF α & INF- γ) augmentant ainsi la production d'autres cytokines qui à leur tour agissent sur les récepteurs des prostaglandines (E2) et sur l'activité des cyclooxygénases tissulaires (COX) amenant une activité anti-inflammatoire. Les cannabinoïdes ont aussi une action sur la différenciation cellulaire des monocytes M1 ou M2, modulant ainsi la migration des cellules immunitaires. Cette réponse serait différente selon que les personnes sont des consommateurs réguliers ou naïfs (14,35).

Les Cannabinoïdes et l'Induction des cellules T

Tel que mentionné, les cannabinoïdes influencent les lymphocytes T mais aussi les macrophages et nos cellules NK (« Natural Killer cells »). En fait, les lymphocytes T sont importants pour notre immunité cellulaire tel que dans les cancers, les infections chroniques virales et dans certaines infections bactériennes jouant sur notre système immunitaire. Ils ont un impact sur notre système immunitaire (HIV, maladie de Lyme et ses co-infections). Les lymphocytes T impliqués seraient les CD4 & CD8 ainsi que les CD3.

SCHEMA DE L'IMMUNITE HUMORALE ET DE L'IMMUNITE CELLULAIRE



D'autres Types d'immunomodulation

D'autres études ont démontré un rôle de suppression des immunoglobulines en agissant sur les lymphocytes B diminuant ainsi les IgG et les IgM (35,55). Les cannabinoïdes agissent aussi sur les phagocytes, sur la cytolyse, sur les cellules présentatrices d'antigènes ainsi que sur les cellules NK.

Les cannabinoïdes auraient aussi une stimulation inflammatoire impliquée dans certains processus allergiques via les récepteurs CB₁, les mastocytes et la prolifération des lymphocytes B.

On sait que les cannabinoïdes jouent un rôle important en sclérose en plaques (SEP), une maladie neuro-inflammatoire et auto-immune. Le processus inflammatoire impliquerait les lymphocytes T, les macrophages, la production de cytokines ainsi que la production de protéines cellulaires et des métalloprotéinases. (35). Chez les souris atteintes de la SEP, les récepteurs CB₁ seraient impliqués en neuromodulation (35).

En arthrite rhumatoïde et autres collagénoses, on sait que les cannabinoïdes jouent un rôle par l'entremise des cytokines inflammatoires particulièrement le IL-1 et le TNF produites par les chondrocytes ou la synovie. Le résultat est une augmentation des métalloprotéines (MMPs) particulièrement le MMP3 et les MMP13, responsables de la destruction du cartilage. Les cannabinoïdes réduiraient la production de cytokines inflammatoires ainsi que la libération de MMPs dans les fibroblastes malades (en arthrite rhumatoïde).

Conclusion

Enfin, la modulation du système immunitaire par les cannabinoïdes endogènes (AEA et 2-AG) et exogènes dont les phytocannabinoïdes (THC et CBD) demeurent un système complexe qui demande à être étudié davantage. Beaucoup d'études pré-cliniques ont été réalisées sur des animaux. Quelques unes découlent d'observations cliniques sur de petites cohortes de patients ou provenant de méta-analyses. Il n'en demeure pas moins que les données scientifiques sont suffisantes pour conclure au rôle important des cannabinoïdes en immunomodulation.

Dre Lyne Desautels MD, MSc, BSc, fondatrice des cliniques CMIE, Québec.

Cannabis Medical / références / revue de la littérature.

Février 2020

1. Ds Pharmacology & Therapeutics / Cannabidiol : State of the art and new challenges for therapeutic applications / (2017) p. 133-150.
2. Ds European Journal of Internal Medicine 49 (2018) p. 12-19; review article / Practical considerations in medical cannabis administration and dosing.
3. Biochemical Pharmacology (article in Press) (2018)/ Appraising the entourage effect: Antitumor action of a pure cannabinoid versus a botanical drug preparation in preclinical models of breast cancer.....
4. Mini review / Open access : Cannabis and autoimmunity- The neurological perspective:a brief review . By Katz D, Katz I., Shoenfeld Y. Israel faculty of Medicine.....
5. Ds European J Drug Metab Pharmacokinet (2018) 43 : 1-12 . Pharmacogenetics of Cannabinoids. Szymon Hryhorowicz.....
6. Ds BJA (British Journal of Anesthesia) Fevrier 2019 in PRESS / Micordeletion in FAAH pseudogene identified in a patient with high anandamide concentrations and pain sensitivity....Abdella M.Habib....
7. Ds Nature publishing group, (dec. 2011) vol 90. Number 6 , p.844-851. Cannabinoid-opioid interaction in chronic Pain....DI Abrams.....
8. Ds Neuroendocrinology Letters vol 35 no.3 (2014)p.198-201. Clinical endocannabinoid deficiency (CECD) revisited.....Steele Clarke Smith....
9. Ds CMAJ October 5,2010, 182 (14)p.E694-E701. Smoeked cannabis for chronic neuropathic pain: randomized controlled trial, by Mark A.Ware
10. DS Clinical gastroenterology and hepatology , 2013: 11: 1276-1280. Cannabis Induces a clinical Response in Patients with Crohn's Disease: A prospective Placebo-controlled study...By Timna Naftali.....
11. Ds cannabis and Cannabinoid Research vol. 1.1, 2016.p. 154-165 Review : Clinical Endocannabinoid Deficiency Reconsidered: Current Research Supports the Theory In Migraine ,Fibromyalgia, Irritable Bowel , and other Treatment – Resistant Syndromes.....Ethan B. Russo....
12. Ds American Pain Society The Journal of Pain, vol.16, no.12 (December) 2015: pp1233-1242. Original reports: Cannabis for management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS), Mark A. Ware.....
13. Presentation de Dr W.Barakett (avril 2018): le traitement de la douleur : un topo changeant.....
14. Ds Planet VIE , Le cannabis et le systeme immunitaire (2018) pp.1-8. Gilles Furelaud.

15. Ds journal in neurology (www.frontiersin.org/journals/141/sections/147#articles. 22;27, p1-11. Cannabidiol to Improve Mobility in People with Multiple Sclerosis....
16. DS Support Care Cancer (2007) 15:63-71. The emerging role of cannabinoid neuromodulators in symptom management. By Mellar Davis....
17. Ds Journal of psychiatric research , vol 111, april 2019 pp134-139. Cannabis Use Behaviors and prevalence of Anxiety and Depressive symptoms in a cohort of Canadian Medicinal Cannabis Users. Jasmine Turna.....
18. Ds ANA (research article)(2018). A prospective open-label trial of a CBD/THC cannabis oil in dravet syndrome by Blathnaid McCoy.....
19. Ds HARM Reduction Journal (2019)16:9. Medical Cannabis patterns of use and substitution for opioids 7other pharmaceutical drugs , alcohol,tobacco, and illicit substances ; results from a cross –sectional survey of authorized patients. By Philippe Lucas.....
20. Ds Biochemical Pharmacology (2018) in press....Appraising the “entourage effect”Antitumor action of a pure cannabinoid versus a botanical drug preparation in preclinical models of breast cancer. By Sandra Blasco-Benito....
21. DS Current oncology, vol.23 supplement 2 , march 2016. Use of Cannabinoids in Cancer Care, guest editor : Mark Ware , MD. 36 p.
22. Ds Journal of Pain Management (October-Decembre 2017) vol. 10 Issue 4 Special issue. Medical Cannabis and Clinical Practice. Pp 331 a 422.
23. Ds Cannabis and Cannabinoid Research ...selected articles from 2016 and 2017.Online ISSN 2378-8763.
24. Ds the National Academies of Sciences-Engineering-Medicine. January 2017.
25. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids / committee’s Conclusions. Pp 1-6
26. Ds Lignes directrices du CMQ douleur chronique et opioïds: L’essentiel
27. DS Santé Canada : Renseignements pour les praticiens de la santé- usage du Cannabis à des fins médicales
28. Participation d’échanges cliniques du PMCnetwork@googlegroups.com
29. Guide de pratique du CMQ de septembre 2018. Règle de pratique en terme de prescription de cannabis a des fins medicales.
30. Le cannabis et ses effets sur le diabete Par Ginette Levesque Infirmiere clinicienne hiver 2018-2019
31. Echange preliminaire du RCQ de juin 2018. Pas de publication des données avant début 2020. Fin etude debut 2019.
32. Targeting Cannabinoid Signaling in the immune System :High-ly , Exciting Questions,Possibilities and challenges, doi:10.3389/fimmu2017.01487.
33. Du cannabis aux agonists sélectifs du récepteur CB2. DOI : <https://doi.org/10.1051/medsci/2013295016>.
34. Cannabis and Autoimmunity-The neurologic Perspective : A Brief Review (<http://www.jneurology.com/articles/shoenfel@post.tau.ac.il>)

35. Cannabinoids and autoimmune diseases: A systemic review.doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2016.02.008>.
36. Les recepteurs cannabinoïds et leur fonction avec le cannabis thérapeutique. Ds KAPALA clinic.
37. Project CBD : Cannabis & The Immune System : A complex Balancing Act. http://www.projectcbd.org/science/cannabis_and_immune-system.
38. L'effet des cannabinoïds sur le système immunitaire. <http://www.concordia.ca/content/shared/fr/actualites/nouvelles/2019/10/02>.
39. Immunity, chapter 8. Ds National Academies of Sciences,Engineering, and medicine.....Evidence and Recommendations for Research. Washington (DC):National Academics Press (US) ; 2017 Jan 12.
40. PTPN22 gene polymorphisms in autoimmune diseases with special reference to systemic lupus erythematosus disease susceptibility. In J Postgrad Med,2010. DOI: 10.4103/0022-3859.68651
41. Cannabidiol: State of the art and new Challenges for therapeutic applications. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.041>
42. Alzheimer's & Cannabis (Reducing Beta-Amyloid Buildup with Medical Marijuana. <http://www.medicaljane.com/2013/07/18/a-place-for-cannabis-in-treatment-of-alzheimers/>
43. Cannabinoids remove plaque-forming Alzheimer's proteins from brain cells. <http://www.salk.edu/news-release/cannabinoids-remove-plaque-forming-alzheimers-proteins-from-brain-cells/>
44. Les 5 principaux avantages du cannabis pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. <http://sensiseeds.com/fr/blog/les-5-avantages-du-cannabis-pour-le-traitement-de-la-maladie-dalzheimer/>
45. Cannabis 101, An introduction to chemistry , pharmacology, safety and therapeutics, by Kevin Spelman, PhD,MCPP Health, Education & Research in Botanical Medicine. PP presentation.
46. Recent Advances in the Genetics of Autoimmune Disease. Doi:10.1146/annurev.immunol.021908.132653.
47. The profile of Immune Modulationby Cannabidiol (CBD) Involves Dereglulation of nuclear Factor of Activated T cells (NFAT). DOI: 10.1016/j.bcp.2008.06.022
48. The Cb2 receptor and its role as a regulator of inflammation. DOI: 10.1007/s00018-016-2300-4.
49. Cannabinoid receptor 2: Potential role in immunomodulation and neuroinflammation Review. DOI: 10.1007/s11481-013-9445-9.
50. Endocannabinoids and immune regulation. Doi: 10.1016/j.phrs.2009.03.019.
51. The immunological Effects of Cannabinoids. By Dr. Surat P <http://www.news-medical.net/life-sciences/authors/surat>.
52. Latest Research On Cannabis And The Immune System. www.royalqueenseeds.com

53. Effects of Medical Marijuana on the Immune System. April 2018. http://www.cannamd.com/effects-of-medical-marijuana-on-the-immune-system/#post_comments.
54. The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritic therapeutic in murine collagen-induced arthritis. <http://doi.org/10.1073/pnas.160105897>.
55. The cannabinoid system and immune modulation.
<https://jlb.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1189/jlb.0303101>