

chez les petits parasites: une stratégie visant à ce qu'ils soient confondus avec les petits de l'hôte. Il s'agit là d'un autre exemple de coévolution: le mimétisme des oisillons parasites est l'une des voies pour contrer la capacité de reconnaissance développée par leurs hôtes. En somme, ces conclusions présument que l'identification des oisillons étrangers est beaucoup plus répandue qu'on ne le supposait il y a seulement quinze ans. Aujourd'hui, il est admis que la course aux armements entre le parasite et l'hôte ne se limite pas à la phase de l'œuf, mais s'étend à celle des petits tant qu'ils restent dans le nid.

Et ce n'est pas tout. Certains éléments indiquent que cette rivalité se prolonge jusqu'à la période d'envol des oiseaux, c'est-à-dire lorsqu'ils ont déjà quitté le nid, ce qui était impensable au début de ce siècle. Bien qu'encore peu étudiées, les adaptations et contre-adaptations à ce stade ont été démontrées dans deux cas. Les preuves les plus solides ont été apportées par María Cecilia de Mársico, de l'université de Buenos Aires, et ses collègues, grâce à leurs travaux sur le carouge à ailes baies (*Agelaioides badius*), oiseau hôte de deux espèces du genre *Molothrus*: le vacher criard (*M. rufoaxillaris*), son parasite spécialisé (il ne parasite que lui), et le vacher luisant (*M. bonariensis*), un parasite généraliste (il parasite aussi d'autres oiseaux).

L'équipe de María Cecilia de Mársico a découvert en 2012 que le carouge nourrit les oisillons du parasite spécialisé, qui imitent à la fois l'apparence de ses propres oisillons et leurs cris de demande de nourriture; en revanche, il refuse de nourrir ceux du parasite généraliste, qui ne font preuve d'aucun mimétisme avec les petits de l'hôte. Cela signifie que les oisillons du vacher criard, contrairement au vacher luisant, ont franchi une étape supplémentaire en termes de mimétisme.

NOURRI MÊME APRÈS L'ENVOI

Le deuxième exemple d'adaptation au stade de l'envol est illustré par le système formé par le coucou (parasite) et la pie (hôte), chez qui notre équipe a fait deux découvertes importantes. Tout d'abord, nous avons constaté que lorsque le petit du parasite ne partage pas le nid avec les petits de la pie (et il s'agit de la situation la plus courante, puisque les oisillons de l'hôte meurent souvent de faim dans le nid en raison de la concurrence créée par le petit parasite, beaucoup plus efficace pour quémander et obtenir de la nourriture), la pie continue de le soigner et de le nourrir même après qu'il a quitté le nid. Toutefois, lorsque le petit parasite est élevé avec les oisillons de la pie, ses parents adoptifs le reconnaissent après son départ du nid et cessent, dès lors, progressivement de le nourrir.

Deuxième découverte: le très jeune coucou abandonné ne meurt pas (comme c'est le cas du vacher luisant quand il cesse d'être nourri



par le carouge à ailes baies), mais se consacre à la recherche d'autres pies et parvient à se faire adopter par celles qui n'ont élevé que des petits parasites dans leur nid. Il s'agit du seul cas connu d'oisillons parasites qui, tant à l'extérieur qu'à l'intérieur du nid, développent une adaptation distincte du mimétisme leur permettant d'éviter d'être reconnus par les hôtes.

Si les relations coévolutives entre les parasites de couvée et leurs hôtes se retrouvent bien à toutes les étapes du cycle de reproduction, l'existence de stratégies défensives à un stade donné pourrait faciliter ou entraver l'évolution de ce type de défense au niveau des étapes postérieures. Ainsi, chez les espèces qui ont développé une bonne capacité de reconnaissance des œufs, il semblerait qu'on ne puisse s'attendre à une même capacité en matière de reconnaissance des petits ou des jeunes qui ont pris leur envol. En revanche, si l'hôte n'a développé de défenses totalement efficaces à aucun de ces stades, cela pourrait favoriser chez lui l'évolution de défenses à n'importe quelle étape du cycle de reproduction.

Les futures recherches apporteront certainement de nouvelles informations sur la relation coévolutive qui s'établit entre les parasites de couvée et leurs hôtes. Les chercheurs se sont lancé de nombreux défis, parmi lesquels celui d'analyser plus en profondeur cette course aux armements, au-delà de la phase d'incubation, et de comprendre le rôle que joue la physiologie dans la régulation des stratégies parasitaires et des défenses de l'hôte.

Enfin, soulignons que les coévolutions entre les parasites de couvée et les hôtes font preuve d'un étonnant parallélisme, non seulement entre des oiseaux très distants les uns des autres sur le plan phylogénétique (comme *Clamator* et *Molothrus*), mais aussi entre des groupes taxonomiques aussi éloignés que les oiseaux, les poissons et les insectes. Aussi, une grande partie des conclusions auxquelles conduisent les recherches sur les oiseaux sont extensibles à d'autres systèmes hôte-parasite. ■

Un jeune coucou geai (*Clamator glandarius*, à gauche) est nourri par sa principale espèce hôte, la pie bavarde (*Pica pica*, à droite). Le petit du parasite est nourri par l'hôte même après avoir quitté le nid, bien que le parasite et l'hôte ne se ressemblent pas.

BIBLIOGRAPHIE

M. Soler, **Avian Brood Parasitism. Behaviour, ecology, evolution and coevolution**, Springer, 2017.

M. Soler, **Long-term coevolution between avian brood parasites and their hosts**, *Biological Reviews*, vol. 89(3), pp. 688-704, 2013.

W. E. Feeney et al., **The frontline of avian brood parasite-host coevolution**, *Animal Behaviour*, vol. 84(1), pp. 3-12, 2012.

R. M. Kilner et N. E. Langmore, **Cuckoos versus hosts in insects and birds: adaptations, counter adaptations and outcomes**, *Biological Reviews*, vol. 86(4), pp. 836-852, 2011.

N. B. Davies, **Cuckoos, Cowbirds and Other Cheats**, T & AD Poyser, 2000 (réimp. 2011).

L'ESSENTIEL

> Depuis fin 2020, la France a autorisé l'utilisation du cannabis pour le traitement de douleurs intenses, dans le cas de diverses pathologies graves.

> C'est surtout le THC, la molécule la plus active de la plante, qui est utile en thérapie. Les récepteurs cannabinoïdes sur lesquels le THC se fixe

existent dans le cerveau et la moelle épinière, notamment le long du circuit de la douleur.

> Les effets du THC se couplent à ceux de la morphine, de sorte que le cannabis représente certainement un traitement améliorant le bien-être des patients qui souffrent intensément.

L'AUTEUR



BERNARD CALVINO
professeur d'université honoraire
en neurophysiologie et ancien
membre du conseil scientifique
de l'institut UPSA de la douleur

Cannabis: l'antidouleur du futur?

Depuis octobre 2020, un décret français autorise enfin l'utilisation du cannabis à des fins thérapeutiques. Reste à bien comprendre comment il exerce son action antalgique et anti-inflammatoire pour l'utiliser de la façon la plus efficace, notamment en combinaison avec la morphine.

O n y est : le 9 octobre 2020, le ministère de la Santé a enfin publié le décret autorisant l'usage du cannabis à des fins thérapeutiques, strictement contrôlées et

limitées. Après une trentaine de pays dans le monde, dont les Pays-Bas, l'Allemagne, l'Angleterre et l'Espagne, la France va permettre à des milliers de patients souffrant de maladies graves de tester le cannabis ; l'expérimentation débutera en 2021 auprès de 3000 personnes présentant des douleurs insoutenables non atténuées par les traitements classiques. C'est le cas notamment dans certaines formes d'épilepsie, dans les douleurs chroniques dites « neuropathiques », dans les cancers et les effets secondaires des chimiothérapies, et chez les sujets séropositifs ou atteints de sclérose en plaques.

Mais on ne pourra toujours pas fumer du cannabis... Les médicaments – importés, car cultiver et commercialiser du cannabis restent interdits en France – se présenteront sous forme d'huiles, de gélules et de fleurs séchées,

contenant des doses contrôlées de THC, ou tétrahydrocannabinol, la principale substance active du cannabis. Mais que sait-on vraiment des effets du cannabis sur notre organisme et notre cerveau?

421 MOLÉCULES DANS LE CANNABIS

Le cannabis tel qu'on le connaît aujourd'hui, celui que l'on fume, est un mélange de feuilles séchées et de cœurs de fleurs de la plante *Cannabis sativa*, c'est-à-dire une association complexe de multiples molécules biologiquement actives. En effet, sa composition varie autant que celle de n'importe quelle plante en fonction de l'environnement (dont le milieu de culture auquel la plante s'adapte très facilement) et de la souche génétique. On peut ainsi extraire du cannabis jusqu'à 421 composés chimiques, dont 61 sont des cannabinoïdes à proprement parler (pour le chimiste, ce sont des terpènes à 21 atomes de carbone, ainsi que leurs acides carboxyliques et analogues qui n'existent dans aucune autre plante). >



Nos deux systèmes antidouleur – opioïde et endocannabinoïde – sont couplés

➤ Le fait de fumer du cannabis, depuis des millénaires, pour le plaisir à des fins récréatives ou, plus récemment, à des fins thérapeutiques, notamment pour le traitement des douleurs, c'est donc inhaler une grande quantité de molécules dont certaines ont une activité pharmacologique sur les cellules et les neurones de notre corps. Avec bien entendu des effets soit néfastes, soit bénéfiques. Voilà pourquoi les médicaments aujourd'hui autorisés contiennent des molécules spécifiques du cannabis, à des concentrations bien définies. Quelles sont ces substances ?

L'intérêt thérapeutique du cannabis provient en grande partie des propriétés, sur le système nerveux central (à savoir le cerveau et la moelle épinière), de sa principale molécule psychoactive, le THC. Mais d'autres molécules, notamment le cannabidiol (ou CBD) et le cannabinol (CBN), sont aussi présentes dans la plante, en plus ou moins grandes quantités selon les souches génétiques, et le sont également dans les médicaments : car non seulement ces substances ont des effets propres sur l'organisme, mais elles peuvent aussi modifier les propriétés du THC.

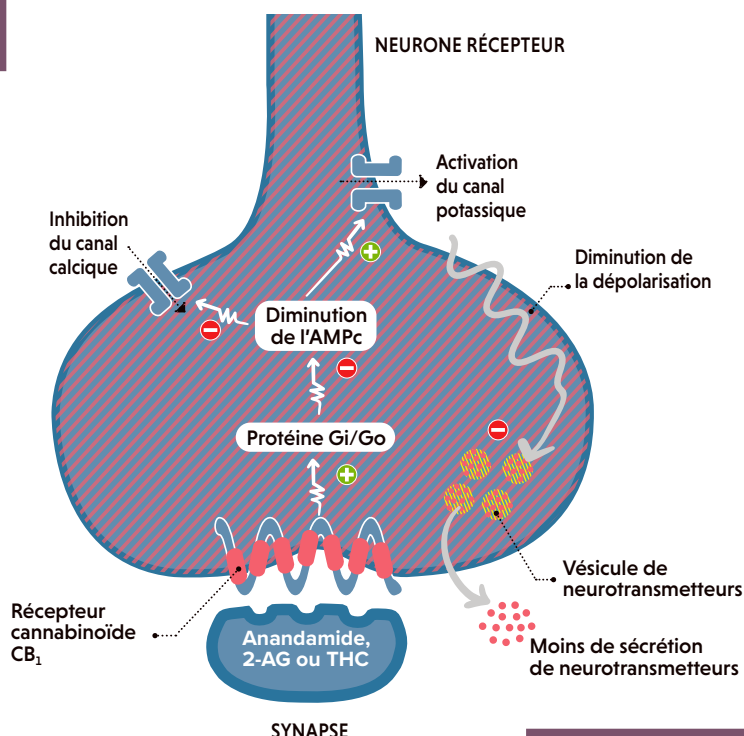
THC, CBD OU CBN ?

Dès 1965, l'équipe de Raphael Mechoulam, à l'université hébraïque de Jérusalem, a isolé le THC à l'état pur, de sorte que l'on a ensuite pu déterminer sa structure, puis ses propriétés pharmacologiques et donc ses effets sur l'organisme. Ainsi, le THC est un psychotrope (à savoir une molécule qui modifie le fonctionnement psychique), un antalgique (ou antidouleur) et un antispasmodique, qui stimule l'appétit, empêche les vomissements et module nos états émotionnels. À fortes doses, il détériore également la mémoire et perturbe les mouvements. Mais ce sont bien ses effets psychotropes et antidouleurs qui intéressent aujourd'hui les médecins et les patients. Quant au CBD, qui n'est pas psychoactif, c'est un anti-convulsivant et un sédatif ; et l'on en sait encore peu sur le CBN, qui serait toutefois dix fois moins psychoactif que le THC.

Pour être utiles en médecine, les traitements doivent donc contenir du THC, le cannabinoïde le plus puissant. Comment agit-il ? Au tournant des années 1990, des scientifiques ont réussi à identifier dans le cerveau une molécule, produite naturellement par notre organisme, sur laquelle se fixe le THC. C'est ce qu'on appelle un récepteur ; il sera nommé récepteur cannabinoïde (CB). Tous les effets du THC sur l'organisme sont dus à sa fixation sur ce récepteur ! En fait, pour les cannabinoïdes, on sait maintenant qu'il existe deux récepteurs endogènes, qui diffèrent légèrement dans leur structure, l'un étant principalement présent dans le cerveau – le CB₁, découvert en 1988 par William Devane et ses collègues à l'université de Saint Louis, aux États-Unis –, l'autre dans le système immunitaire – le CB₂, découvert en 1993 par une équipe autour de

L'EFFET CELLULAIRE DU RÉCEPTEUR CANNABINOÏDE

Le THC et les endocannabinoïdes (comme l'anandamide et le 2-AG) se fixent sur les récepteurs cannabinoïdes, grosses molécules situées à la surface du neurone récepteur, et provoquent ainsi l'activation d'une protéine G particulière dite « Gi/Go » ; celle-ci enclenche une série de réactions intracellulaires qui aboutissent à une diminution de la synthèse d'un messager intracellulaire, l'AMP cyclique. De ce fait, les canaux ioniques calciques sont inhibés et les canaux potassiques sont activés, ce qui engendre une diminution de la dépolarisation et de la propagation de l'influx nerveux dans la membrane du neurone récepteur. En conséquence, ce dernier ne peut plus sécréter ses neurotransmetteurs à la synapse, et la transmission de l'information au neurone voisin est donc bloquée. C'est ainsi que les cannabinoïdes, via leurs récepteurs cannabinoïdes, inhibent la propagation des données entre neurones.



Sean Munro, au laboratoire de biologie moléculaire du Medical Research Council, à Cambridge, en Angleterre.

À la même période, on a mis en évidence le premier système de contrôle physiologique de la douleur dans le système nerveux central : le système opioïde (également impliqué dans les addictions aux opiacés), où agissent des analgésiques comme la morphine et les enképhalines, de petits peptides que nos neurones eux-mêmes produisent lors d'une douleur intense. Avec la découverte des récepteurs cannabinoïdes, on révélait ainsi l'existence d'un second système antidouleur propre à notre organisme : le système endocannabinoïde. Et, comme nous allons le voir, ces deux systèmes sont couplés, ce qui explique en partie les effets antalgiques du THC.

LES RÉCEPTEURS CANNABINOÏDES

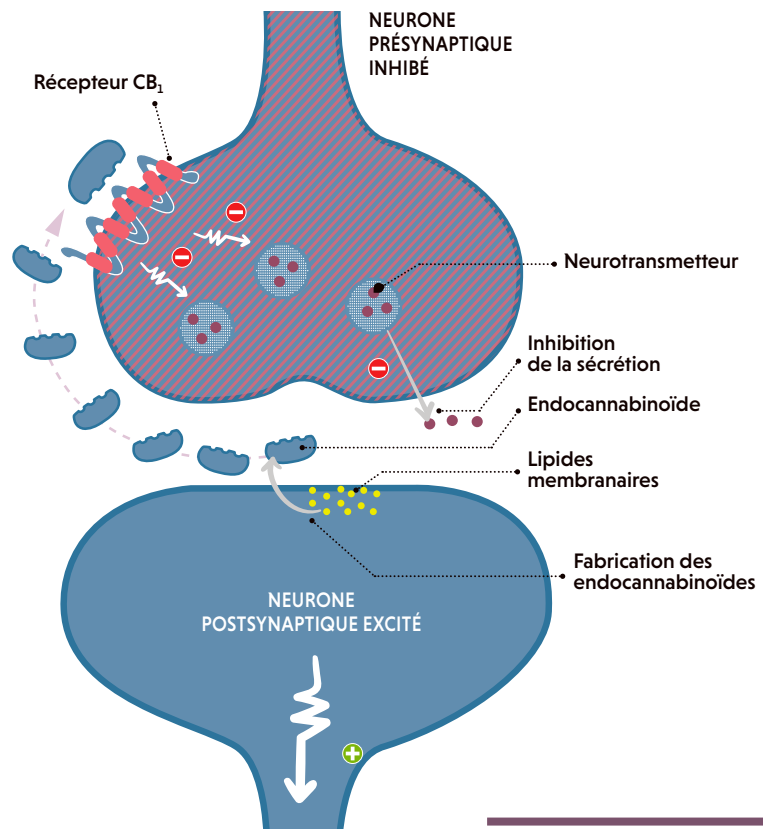
Les deux récepteurs cannabinoïdes, le CB₁ et le CB₂, font partie de la grande famille des récepteurs couplés à une protéine G (RCPG), de grosses molécules insérées dans la membrane des cellules et dont la structure en lacets réalise sept va-et-vient à travers cette membrane, sinuant entre l'intérieur et l'extérieur des cellules. La fixation d'une molécule de cannabinoïde, par exemple le THC, sur son récepteur, comme une clé dans une serrure, déclenche alors une cascade de réactions dans la cellule réceptrice *via* des protéines G particulières, qui appartiennent à une famille de protéines inhibitrices dites « Gi/Go » : elles inhibent la synthèse d'un autre messager intracellulaire, l'AMP cyclique. Il en résulte une diminution de l'activité électrique des neurones récepteurs (voir l'encadré page ci-contre).

Dans les années 1990, plusieurs équipes ont par ailleurs identifié des molécules naturellement produites par l'organisme, appelées « ligands endogènes », qui se fixent sur les récepteurs cannabinoïdes à la manière du THC. Il s'agit de deux petits corps gras nommés « endocannabinoïdes » : l'anandamide – nom issu du sanskrit *ananda* signifiant « béatitude » – encore appelé N-arachidonoyl-éthanolamide (AEA), mis au jour en 1992 par William Devane et ses collègues, et le 2-arachidonoyl-glycérol (ou 2-AG), découvert en 1995 par deux équipes indépendantes. Mais l'affinité de ces endocannabinoïdes naturels pour les récepteurs cannabinoïdes est 100 fois plus faible que celle du THC, ce qui suggère que ce dernier s'y lie beaucoup plus facilement et a donc des effets plus puissants sur les neurones récepteurs.

Toutefois, c'est grâce à la découverte de ces ligands naturels des récepteurs cannabinoïdes que l'on a réussi à cartographier dans l'organisme les régions contenant ces récepteurs,

MODE D'ACTION DES CANNABINOÏDES

Les endocannabinoïdes, l'anandamide et le 2-AG, sont des neurotransmetteurs un peu particuliers... En effet, ils ne sont pas emmagasinés dans des vésicules de stockage à proximité des synapses, mais sont fabriqués localement, après un stimulus douloureux par exemple, à partir des lipides membranaires du neurone postsynaptique excité ; puis ils sont libérés aussitôt dans le voisinage de ce neurone et diffusent à très courte distance pour se fixer sur les récepteurs cannabinoïdes CB₁ situés, quant à eux, à la terminaison du neurone présynaptique. Ainsi, les endocannabinoïdes bloquent, de façon rétrograde, la libération des neurotransmetteurs par ce neurone récepteur présynaptique qui est donc inhibé.



donc les structures dont l'activité est susceptible d'être modifiée par le THC...

DU « CANNABIS » ENDOGÈNE ET NATUREL

Les endocannabinoïdes ne sont pas des neurotransmetteurs classiques. En se fixant sur leurs récepteurs, ils modifient l'activité du neurone récepteur, mais ils ne sont pas emmagasinés dans des vésicules de stockage à proximité des synapses, comme le sont la plupart des neurotransmetteurs en attendant d'être sécrétés. Les endocannabinoïdes sont fabriqués localement, « à la demande », après un stimulus douloureux par exemple, à partir des lipides membranaires des neurones postsynaptiques excités ; cette synthèse est très rapide, de sorte qu'ils sont libérés aussitôt dans le voisinage de ➤

> ces neurones, ne diffusant qu'à très courte distance de leur lieu de fabrication dans les liquides extracellulaires. Ils ont donc un effet local (voir l'encadré page 45).

De plus, la concentration d'anandamide près des synapses dépend de l'activité d'un système de recapture nommé « FLAT » (*FAAH-like anandamide transporter*), capable de jouer le rôle de transporteur pour la réintroduction de l'anandamide dans les neurones. Cela explique les variations importantes de concentration d'anandamide et donc de ses actions, selon les situations et les tissus observés.

Enfin, l'anandamide et le 2-AG ne sont pas des neurotransmetteurs conventionnels dans la mesure où ils « nagent à contrecourant » dans les synapses : alors que les neurotransmetteurs classiques sont libérés à l'extrémité des neurones situés en amont des synapses (les neurones présynaptiques) et se fixent à la surface des neurones situés en aval (les neurones postsynaptiques), l'anandamide et le 2-AG remontent des neurones postsynaptiques vers les présynaptiques, se fixant sur ces derniers. Ce mouvement rétrograde leur permet de bloquer, de manière transitoire ou permanente, mais toujours de façon locale, la libération des autres neurotransmetteurs par ces neurones présynaptiques...

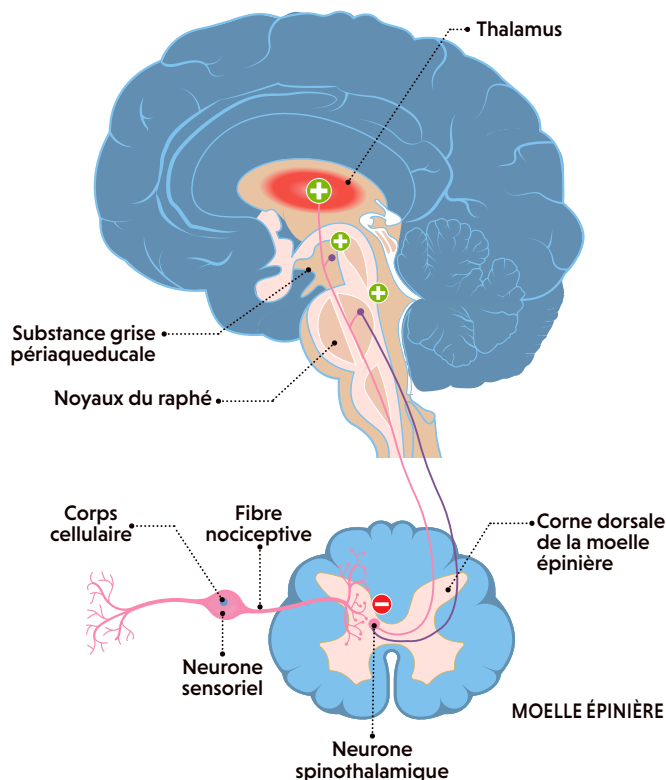
LE CIRCUIT DE LA DOULEUR

Grâce à ces endocannabinoïdes, on a réussi à établir une cartographie de leurs récepteurs et ainsi montré que les sites d'action des cannabinoïdes, que ce soit le THC ou les endogènes, coïncident bien avec les récepteurs. Ces derniers sont notamment présents dans de nombreuses régions du cerveau et de la moelle épinière intervenant dans la douleur et son contrôle : corne dorsale de la moelle épinière – où se trouvent les terminaisons des fibres nociceptives en provenance de tout l'organisme –, substance grise périaqueducale, noyaux du raphé, noyaux centromédians du thalamus (voir l'encadré ci-contre).

En outre, le récepteur CB₁ est un des récepteurs couplés aux protéines G les plus abondants du cerveau et sa localisation permet de comprendre les effets du THC : il est exprimé en grande quantité dans le cortex cérébral, d'où les effets psychotropes du cannabis ; dans le système limbique, principalement l'amygdale et l'hippocampe, avec des conséquences sur la gestion des émotions et la détérioration de la mémoire ; dans l'hypothalamus, d'où une modulation du comportement alimentaire et une stimulation de l'appétit ; dans les ganglions de la base, ce qui explique les troubles des mouvements ; dans le tronc cérébral, ce qui entraîne une diminution de la douleur et des nausées, et empêche les vomissements ; enfin, dans la moelle

LE CIRCUIT DE LA DOULEUR

Notre organisme possède de nombreux neurones sensoriels qui réagissent aux stimuli douloureux. Leur corps cellulaire se trouve dans les ganglions de la racine dorsale et leurs fibres nociceptives se projettent sur les neurones dits « spinothalamiques » de la corne dorsale de la moelle épinière. De là, l'information douloureuse est transmise aux noyaux latéraux et centromédians du thalamus, où la douleur est analysée et perçue. Mais des branches des neurones spinothalamiques se projettent aussi dans les noyaux du raphé et la substance grise périaqueducale, et cette dernière active directement les noyaux du raphé, d'où sont issues les voies inhibitrices de la douleur qui descendent dans la moelle épinière en inhibant les neurones spinothalamiques. Avec pour conséquence, une modulation de la douleur.



À LIRE

Bernard Calvino
a récemment publié
**Physiologie moléculaire
de la douleur**,
Doin, 2019.

épinière, exerçant un effet antidouleur (voir l'encadré page ci-contre).

Plusieurs études expérimentales conduites chez les animaux ont confirmé que les cannabinoïdes se fixant sur le récepteur CB₁, qu'ils soient endogènes ou exogènes, interviennent bien dans la modulation de la douleur comme antalgiques, en particulier au niveau de la moelle épinière. Par exemple, en 1998, l'équipe de Howard Fields, à l'université de Californie à San Francisco, a montré que l'injection de ces molécules dans le tronc cérébral de rats diminue les sensations douloureuses via l'activation des récepteurs CB₁. Puis, un an plus tard, une autre équipe américaine a observé que dans les ganglions de la racine dorsale, où sont localisés les corps cellulaires des neurones périphériques, les récepteurs CB₁ sont principalement retrouvés dans une sous-population de neurones dont les terminaisons des fibres périphériques sont

situées dans la corne dorsale de la moelle épinière et communiquent avec les neurones qui transmettent l'information douloureuse vers le cerveau. En 2007, Nitin Agarwal, à l'université de Heidelberg, en Allemagne, et ses collaborateurs sont allés encore plus loin. En bloquant spécifiquement l'expression des récepteurs CB₁ dans le système nerveux périphérique de souris, ils ont prouvé que les cannabinoïdes produisent une analgésie par l'intermédiaire des récepteurs CB₁ localisés dans les fibres périphériques nociceptives dans une proportion beaucoup plus grande que *via* les récepteurs CB₁ exprimés par les neurones du système nerveux central. Par ailleurs, en 2002, une équipe sino-japonaise a montré que l'anandamide inhibe la libération d'un neuromodulateur associé à la transmission des informations douloureuses, le glutamate, dans la corne dorsale de rats, et ce *via* l'activation du récepteur CB₁. C'est depuis ces travaux que l'on pense que l'activation du récepteur CB₁ présynaptique par l'anandamide, synthétisé et libéré par l'activation des neurones nociceptifs spinaux postsynaptiques, inhibe, par un mécanisme rétrograde, la neurosécrétion des messagers chimiques à l'origine de la transmission de l'information douloureuse.

LE CANNABIS, UN ALLIÉ DE LA MORPHINE !

Curieusement, la distribution des récepteurs CB₁ est très similaire à celle des récepteurs opioïdes dans le système nerveux central. D'où de possibles interactions opioïdes-cannabinoïdes dans la modulation de leurs effets physiologiques. Par exemple, certaines études, encore controversées, en ont mis en évidence dans les processus de récompense et d'addiction. Mais c'est surtout dans le circuit de la douleur que ces interactions existent. En effet, les deux familles de molécules, cannabinoïdes et opioïdes, ont une activité antalgique *via* leur liaison à un récepteur couplé à des protéines G inhibitrices, ce qui bloque, «doublement» pour ainsi dire, la libération des neurotransmetteurs des fibres nociceptives dans la corne dorsale de la moelle épinière.

Ainsi, des études déjà assez anciennes ont montré, chez les rats, que les effets antidouleurs de la morphine, un opioïde exogène, sont exacerbés par des extraits bruts de cannabis, de même que par l'ajout de THC. Des travaux publiés en 2019 ont confirmé indirectement ce résultat : l'injection, dans les ventricules cérébraux de souris, de différents cannabinoïdes amplifie l'effet antalgique de la morphine.

Comment ? Depuis quelques années, on sait que le THC augmente également la libération d'enképhalines (les opioïdes endogènes évoqués plus haut). De plus, les bloqueurs des récepteurs opioïdes, auxquels se lient les enképhalines, diminuent l'analgésie produite par le

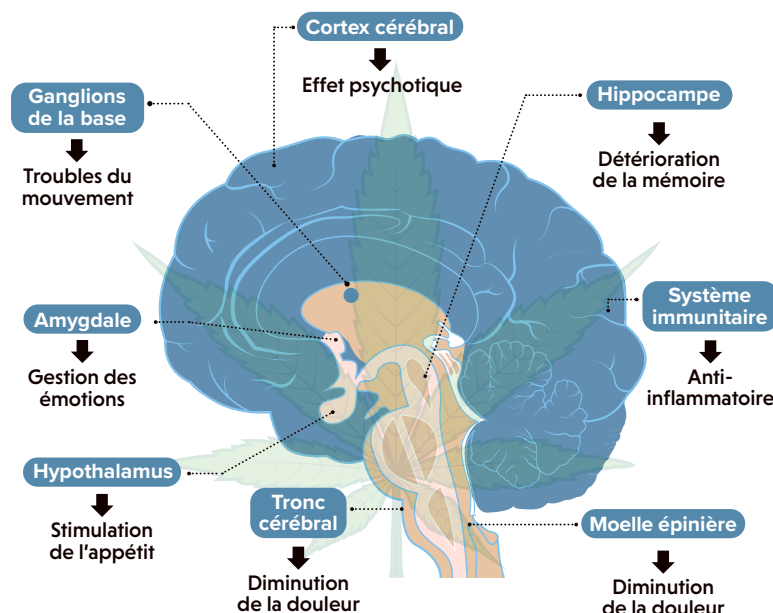
Prescrire des cannabinoïdes à faibles doses augmenterait l'action des opioïdes

THC. En d'autres termes, l'effet antidouleur du THC passe par la sécrétion d'enképhalines. Ainsi, il est envisageable de prescrire des cannabinoïdes à de faibles doses, dépourvues d'effets secondaires, qui augmenteraient l'action des opioïdes utilisés classiquement en médecine, comme la morphine, ce qui permettrait d'éviter «l'escalade des opioïdes» consécutive aux problèmes de tolérance (le fait qu'il faut consommer davantage de morphine pour obtenir des effets antidouleurs équivalents).

En d'autres termes, la morphine serait plus efficace, de surcroît à plus faible dose, si on l'associait à des cannabinoïdes, eux aussi prescrits >

OÙ ET COMMENT LE THC AGIT

Le THC se fixe sur ses récepteurs dans diverses régions du système nerveux central et sur les cellules du système immunitaire, ce qui explique ses effets sur notre psychisme et notre organisme.



> en faible quantité. Mais cette pratique, si elle se développe, devra toutefois prendre en compte les populations à risque que représentent notamment les consommateurs réguliers de cannabis, susceptibles d'être pris en charge pour le traitement de douleurs. En effet, du fait de la synergie entre les deux systèmes, opioïde et cannabinoïde, il est nécessaire de leur prescrire des doses plus élevées de morphine pour obtenir un effet antalgique, leurs récepteurs cannabinoïdes étant saturés, voire désensibilisés.

Autre avantage de ce couplage : les systèmes cannabinoïdes et opioïdes jouent également un rôle dans la régulation de l'humeur, les processus de récompense et le développement des addictions. En effet, les deux familles de récepteurs sont aussi exprimées dans tout le circuit cérébral de la récompense qui met notamment en jeu la dopamine, le neurotransmetteur souvent associé au plaisir et aux addictions. Mais l'on ne sait pas encore très bien comment les cannabinoïdes et opioïdes modulent ce circuit de la récompense. Une meilleure compréhension des interactions entre ces deux systèmes devrait permettre de développer de nouvelles stratégies pour le traitement des patients dépendants à diverses substances.

Qu'en est-il du récepteur CB₂ ? Il a été initialement décrit comme un récepteur périphérique, exprimé par les cellules du système immunitaire, notamment les macrophages et les mastocytes, dans lesquelles on trouve tout de même des récepteurs CB₁. Mais pour les défenses immunitaires, ce serait le CB₂ qui jouerait un rôle important : au cours de l'inflammation, des cannabinoïdes endogènes, différents des deux décrits précédemment, sont libérés dans les tissus « enflammés » et réduisent l'hyperalgésie inflammatoire en diminuant l'activation des mastocytes et la libération des médiateurs de l'inflammation (comme la sérotonine et l'histamine).

LE THC EST AUSSI UN ANTI-INFLAMMATOIRE

De même pour le THC. Diverses études scientifiques ont montré que le cannabis jouerait aussi un rôle anti-inflammatoire par son action sur le système immunitaire, *via* les récepteurs CB₂, ce qui représenterait un intérêt clinique important si ces résultats venaient à être confirmés. En particulier, les activités anti-inflammatoires potentielles des cannabinoïdes, associées au fait que ces molécules inhibent aussi la motilité et la sécrétion intestinales, suggèrent leur utilisation dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques du tube digestif, comme la maladie de Crohn ou les colites ulcéraires.

Par ailleurs, dans les années 2000, plusieurs travaux ont mis en évidence une expression faible mais significative du récepteur CB₂

Les études sur le cannabis et ses dérivés plaident en faveur de leur utilisation thérapeutique

dans certaines structures cérébrales, comme le striatum, l'hippocampe, le thalamus et l'aire tegmentale ventrale. Peu de données sont disponibles concernant la possibilité d'une fonction centrale des récepteurs CB₂, mais certaines laissent envisager un rôle positif dans les addictions, en particulier dans les effets associés à la cocaïne, la nicotine et l'alcool (l'éthanol).

Enfin, une nouvelle voie de recherche s'est ouverte à la fin des années 2000 avec la découverte que les endocannabinoïdes, comme l'anandamide, se fixent sur d'autres types de récepteurs, nommés PPARs (*peroxisome proliferator activated receptors*), dont la principale fonction est de stimuler la différenciation cellulaire et le métabolisme lipidique. Par ce biais, l'anandamide intervient à nouveau dans l'inflammation, mais il participerait aussi à la neuroprotection (dans la maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaques, l'épilepsie...) et améliorerait la mémorisation, par des mécanismes de plasticité cérébrale, dans lesquels de nouveaux neurones ou de nouvelles connexions neuronales apparaissent.

Les multiples études effectuées avec le cannabis et ses dérivés ne mettent pas toujours en évidence des effets puissants, quel que soit le symptôme étudié, en particulier la douleur, mais plaident fortement en faveur de leur utilisation, car ils améliorent réellement l'état général des patients, leur qualité de vie et leur bien-être, pour diverses pathologies : les douleurs chroniques en premier lieu et divers syndromes chroniques, comme les cancers, les épilepsies, le sida et la sclérose en plaques. Avec le lancement de l'expérimentation française, d'ici quelques mois, nous aurons des retours sur l'utilisation du cannabis thérapeutique dans ces différentes maladies, et nous le validerons, certainement, comme traitement, au moins antidouleur. ■

BIBLIOGRAPHIE

S. E. O'Sullivan, **An update on PPAR activation by cannabinoids**, *Brit. J. Pharmacol.*, vol. 173, pp. 1899-1910, 2016.

B. Roques et al., **Inhibiting the breakdown of endogenous opioids and cannabinoids to alleviate pain**, *Nat. Rev. Drug. Discov.*, vol. 11, pp. 292-310, 2012.

D. Cichewicz, **Synergistic interactions between cannabinoid and opioid analgesics**, *Life Sci.*, vol. 74, pp. 1317-1324, 2004.

J. D. Richardson et al., **Cannabinoids reduce hyperalgesia and inflammation via interaction with peripheral CB1 receptors**, *Pain*, vol. 75, pp. 1111-1119, 1998.

I. D. Meng et al., **An analgesia circuit activated by cannabinoids**, *Nature*, vol. 395, pp. 381-383, 1998.

S. Munro et al., **Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids**, *Nature*, vol. 365, pp. 61-65, 1993.

R. Mechoulam, **Marihuana chemistry**, *Science*, vol. 168, pp. 1159-1166, 1970.

U N



N E M E U R T

J A M A I S .

EN TRIANT VOS JOURNAUX,
MAGAZINES, CARNETS, ENVELOPPES,
PROSPECTUS ET TOUS VOS AUTRES
PAPIERS, VOUS AGISSEZ POUR UN MONDE PLUS
DURABLE. PLUS D'INFORMATIONS SUR
LE RECYCLAGE SUR
TRIERCESTDONNER.FR

CITEO

Donnons ensemble une nouvelle vie à nos produits