

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



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.

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. ■

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.

