

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.

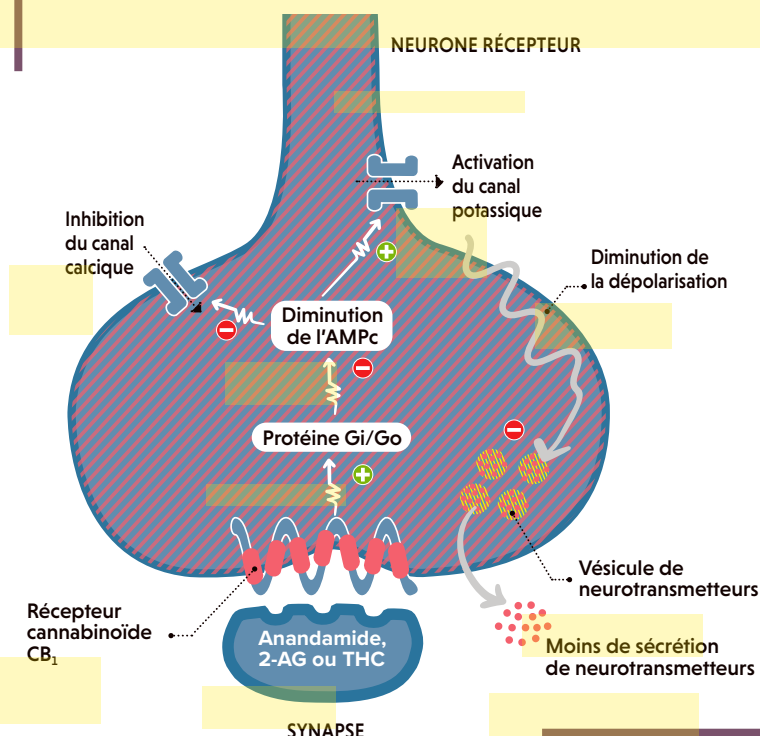
THC, CBD OU CBN ?

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

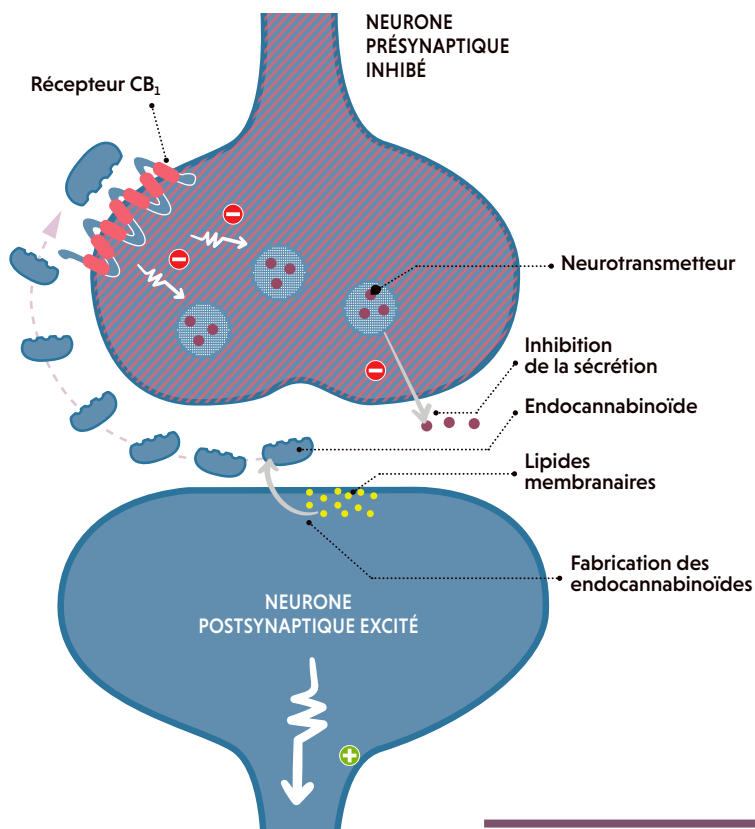
Les deux récepteurs cannabinoïdes, le CB₁ et le CB₂, font partie de la grande famille des récepteurs couplés à une protéine G (RCPG), de grosses molécules insérées dans la membrane des cellules et dont la structure en lacets réalise sept va-et-vient à travers cette membrane, sinuant entre l'intérieur 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 ➤