

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

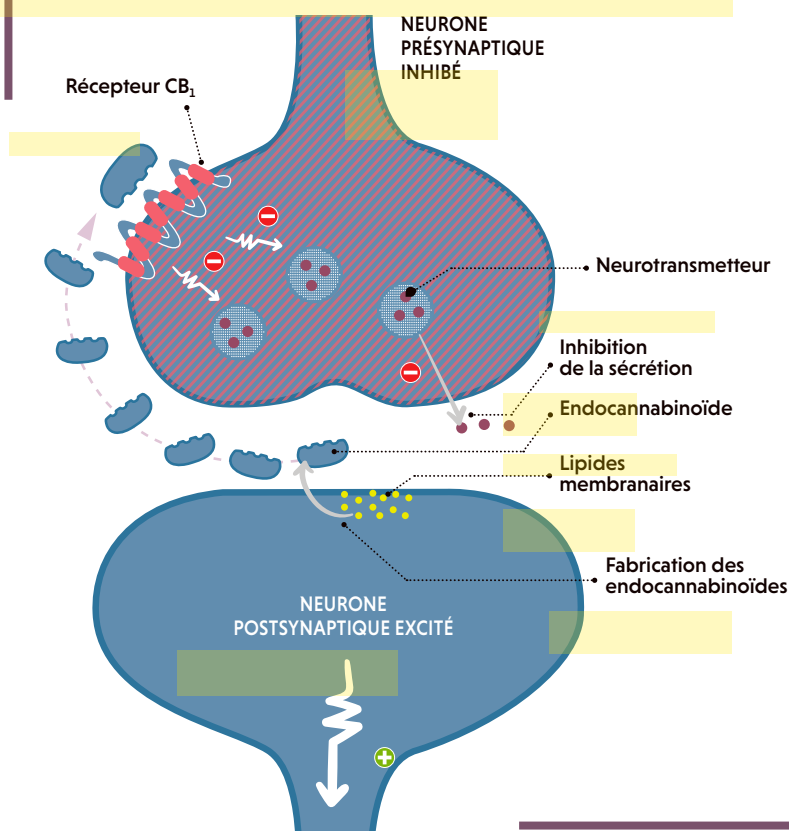
Les deux récepteurs cannabinoïdes, le CB₁ et le CB₂, font partie de la grande famille des récepteurs couplés à une protéine G (RCPG), de grosses molécules insérées dans la membrane des cellules et dont la structure en lacets réalise sept va-et-vient à travers cette membrane, sinuant entre l'intérieur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

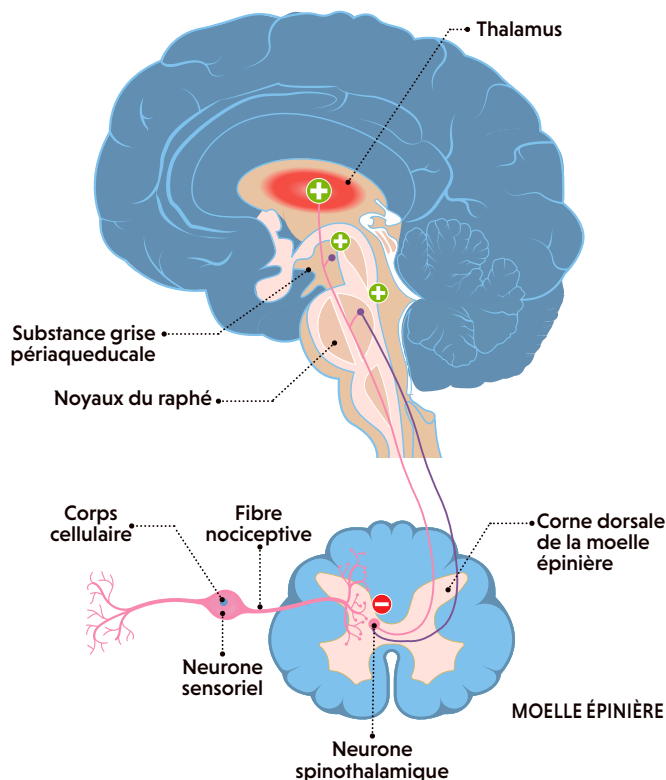
LE CIRCUIT DE LA DOULEUR

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