

> 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...

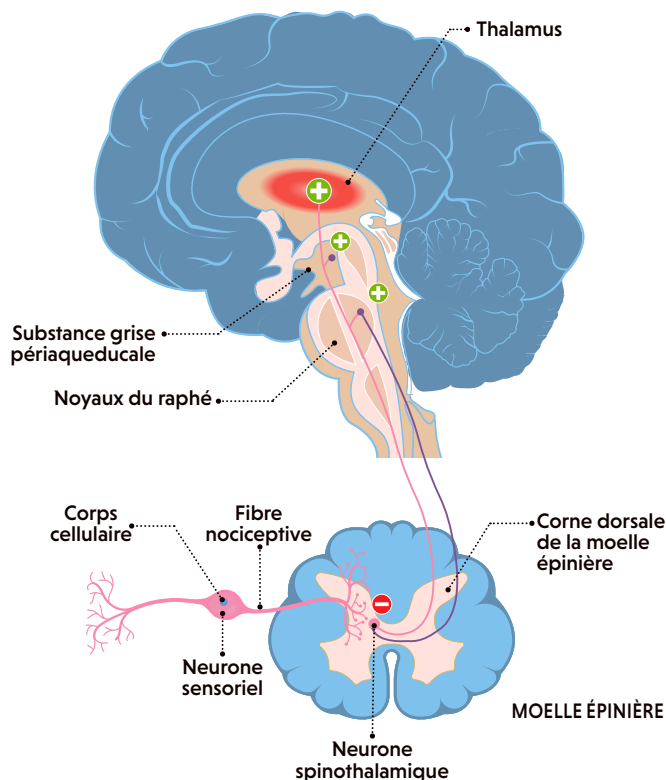
LE CIRCUIT DE LA DOULEUR

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.

