

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

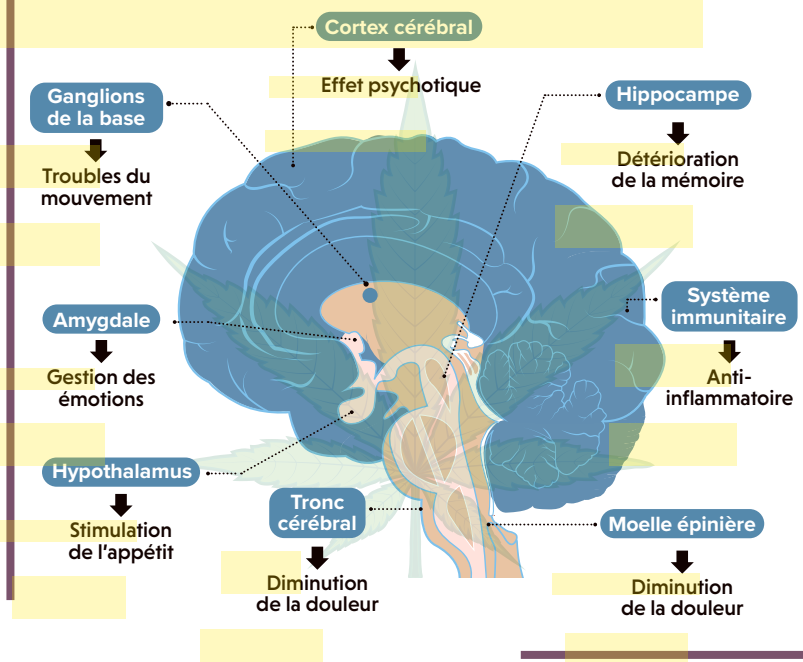
Prescrire des cannabinoïdes à faibles doses augmenterait l'action des opioïdes

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.

Optimiser la conduite du réseau électrique grâce à l'intelligence artificielle

Comment maintenir une bonne continuité de la distribution d'électricité tout en intégrant les nouvelles productions décentralisées d'énergies renouvelables ? En développant des outils d'intelligence artificielle afin de piloter le réseau de manière plus dynamique.

En France, Enedis distribue de l'électricité à 37 millions de clients, repartis sur 95 % du territoire, avec des priorités évidentes : continuité et qualité. Un enjeu pour l'entreprise qui doit faire face aux tempêtes, aux chutes de branches et jusqu'aux câbles souterrains sectionnés lors de travaux... Des incidents aux conséquences d'autant plus importantes s'ils se produisent sur les 650 000 kilomètres du réseau de moyenne tension (HTA), qui desservent davantage de clients que les lignes de basse tension (BT) en aval. En 2019, la durée moyenne d'une coupure non planifiée atteignait 50 minutes environ, sachant qu'un client en subit une tous les quatre ans. Soit un taux de continuité de 99,99 %. « C'est un bon résultat, d'autant que ces chiffres sont en progression d'année en année, constate Pierre Mallet, directeur R&D et Innovation chez Enedis. Il n'empêche que nous cherchons toujours à réduire la fréquence et la durée des coupures.

Lorsqu'une panne survient, il faut d'abord la localiser, puis la circonscrire afin de limiter le nombre de clients touchés. Tout cela le plus rapidement possible. L'intelligence artificielle offre des solutions allant de l'autocicatrisation du réseau jusqu'à l'utilisation des énergies d'origine renouvelable afin de limiter l'impact de ces coupures. »

RÉTABLIR LE COURANT, UNE PRIORITÉ

Pour comprendre comment ces solutions sont mises en œuvre, remontons à l'origine d'une coupure. Les lignes HTA se composent de trois câbles, portant chacun une phase (d'où le « courant triphasé »). « Si la chute d'une branche fait se toucher deux câbles, alors le potentiel des phases s'égalise et un fort courant dit de "défaut" apparaît dans les conducteurs, explique Benoît Bouzigon, chef de projets au département Conduite d'Enedis. Il est repéré par des protections du réseau, des

disjoncteurs, qui mettent automatiquement hors tension la zone où le défaut est apparu. Souvent, cela suffit à résoudre le problème. Une branche, par exemple, est retenue par l'arc électrique qu'elle a généré en faisant se toucher les fils. Sitôt que le courant est coupé, elle tombe et les libère. On réalimente alors le réseau. En revanche, si le défaut persiste, le processus d'autocicatrisation se déclenche. »

De quoi s'agit-il ? D'abord rétablir le courant chez le plus grand nombre de clients, tout en isolant le tronçon endommagé. « Cette tâche a été entièrement automatisée en trois étapes, décrit Benoît Bouzigon. D'abord, il faut estimer la nature du défaut. Vérifier par exemple qu'il ne vient pas d'un transformateur défectueux situé dans un poste source, où le courant haute tension est transformé en moyenne tension. » Si le défaut est bien situé sur une ligne, une deuxième étape de localisation se lance automatiquement grâce à des détecteurs installés dans les postes sources et en