

Cannabinoïdes : une pharmacologie complexe

D^r Denis Richard

*Pharmacologue, centre hospitalier H. Laborit,
Poitiers*

Les principes psychoactifs du cannabis ont été isolés et identifiés dès les années 1960 : le tétrahydrocannabinol (THC) a alors été reconnu comme la substance responsable des effets de la drogue sur le cerveau. Pourtant, il a fallu attendre les années 1990 pour que les pharmacologues éclaircissent le mode d'action cellulaire des cannabinoïdes et puissent mettre en évidence l'existence de ligands physiologiques.

Réceptologie des cannabinoïdes

Deux types de récepteurs aux cannabinoïdes sont caractérisés actuellement : les récepteurs CB1 et les récepteurs CB2.

Les récepteurs CB1. Isolés en 1990 à partir du cerveau du rat, ils sont exprimés essentiellement dans le système nerveux central comme périphérique, aussi bien au niveau des neu-

rones qu'au niveau des cellules gliales. Les récepteurs CB1 sont exprimés sur tous les types de neurones, mais ils sont fortement colocalisés avec les récepteurs GABAergiques et les récepteurs glutamatergiques et cholinergiques. Mais les récepteurs CB1 sont également localisés au niveau des testicules, de l'utérus, dans le système immunitaire, l'intestin, la vessie, les cellules rétinienne ainsi que dans les cellules endothéliales. Il existe donc des interactions complexes entre l'activation des récepteurs CB1 et les fonctions endocrines, se traduisant par de probables variations dans la réponse physiologique aux cannabinoïdes selon les stimuli hormonaux (stress, cycle menstruel, etc.).

Les récepteurs CB2. Isolés plus tardivement, en 1993, à partir de cellules myélocytaires, ils présentent 44 % d'homologie avec les précédents. Ils sont essentiellement exprimés dans les cellules du système immunitaire.

Ces deux types de récepteurs font partie de la superfamille des récepteurs couplés aux protéines G de type Gi/Go – Le récepteur CB2 serait préférentiellement couplé à la protéine Go. – Ils peuvent exercer une activité basale constitutive, indépendante de la fixation d'un ligand agoniste.

Les travaux sur les *cannabinoïdes* physiologiques (endocannabinoïdes) ont mis en lumière l'existence de deux acides gras : l'arachidonoléthanolamide (anandamide) et le 2-arachidonoylglycérol, capables de se fixer sur les récepteurs CB1 et CB2. Ces composés présentent des similitudes avec les neurotransmetteurs classiques, mais sont libérés directement par les membranes cellulaires. Ils miment les activités comportementales du THC mais exercent également des effets qui leur sont propres.

La stimulation des récepteurs aux cannabinoïdes induit des réponses complexes, liées à l'activation de trois voies de signalisation intracellulaire : la voie de l'adénylate-cyclase, la voie des protéine-kinases et certains canaux ioniques.

Effets centraux des cannabinoïdes : une parfaite corrélation avec la distribution des CB1

Les effets psychocomportementaux du cannabis sont induits par l'action agoniste de certains cannabinoïdes, et notamment du THC, sur les récepteurs exprimés dans le tissu nerveux central, à savoir donc des récepteurs de type CB1, au demeurant les récepteurs neuronaux les plus abondamment représentés dans le cerveau. La densité de ces récepteurs est particulièrement importante au niveau des noyaux de la base et dans le cervelet : ceci est en parfait accord avec l'action inhibitrice des cannabinoïdes sur les performances psychomotrices et sur la coordination motrice. Leur expression dans le cortex et dans l'hippocampe explique quant à elle leur action péjorative sur les capacités de mémorisation à court terme ainsi que sur les fonctions cognitives.

L'existence de récepteurs CB1 au niveau du thalamus explique les perturbations sensorielles décrites par les usagers ainsi que les pro-

priétés analgésiques des cannabinoïdes mises en avant par certains thérapeutes. En revanche, l'absence de récepteurs CB1 au niveau du tronc cérébral, englobant les centres médullaires des contrôles respiratoire et cardiovasculaire, explique que la toxicité somatique des cannabinoïdes reste très faible.

Enfin, et d'une façon indirecte, les cannabinoïdes activent les neurones dopaminergiques mésolimbiques, ce qui expliquerait les modifications de l'humeur susceptibles d'être observées chez certains usagers réguliers de cannabis lors du sevrage.

L'augmentation de la teneur en THC dans certains cultivars de cannabis produits notamment aux Pays-Bas, en Suisse et en Europe centrale modifie significativement les effets aigus de l'utilisation de la plante (troubles d'allure psychotique plus fréquents). Rien n'est acquis aujourd'hui quant à l'impact neuronal d'une utilisation prolongée de ces préparations. - **Denis Richard**

Pour plus de détails :

Inserm, *Cannabis : quels effets sur le comportement et la santé ?* Paris, Inserm, Expertise collective, 430 p (2001)