

Faculté de philosophie, arts et lettres

Système cannabinoïde endogène : traduction commentée

The Endogenous Cannabinoid System: A Budding Source of
Targets for Treating Inflammatory and Neuropathic Pain

Auteur : Marie Duchesne
Promoteur(s) : Tania Biondi
Année académique 2019-2020
Master [120] en interprétation, à finalité spécialisée d'interprétation de
conférence

The Endogenous Cannabinoid System:

A Budding Source of Targets for Treating Inflammatory and Neuropathic Pain

Le système cannabinoïde endogène :

**Une nouvelle approche pour le traitement des
douleurs inflammatoires et neuropathiques**

[REMERCIEMENTS]

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce mémoire.

Tout d'abord, j'adresse toute ma reconnaissance à ma promotrice, M^{me} Tania Biondi, professeure à la *Louvain School of Translation and Interpreting* (Université Catholique de Louvain), pour sa disponibilité, ses conseils avisés, ses encouragements, mais aussi pour sa foi en mes projets parfois un peu fous.

J'exprime aussi ma profonde gratitude aux docteurs Brice Constant, anesthésiste au Centre Hospitalier Universitaire de Charleroi, et François-Rodolphe Ingold, psychiatre et anthropologue, pour leur temps et leurs remarques expertes.

Je souhaite aussi remercier de tout cœur toutes les personnes qui ont lu et révisé mon mémoire : Asma El Guezouli, Matthew Knot, John Pollock, Gerrit Walther, Korbinian Weisensee.

Merci à mes camarades de promotion, sans qui ces dernières années n'auraient pas été pareilles. Votre solidarité sans faille a permis d'inscrire un point final à ce travail.

À Dominique et à Dries, pour leur patience, leur soutien moral et financier tout au long de mon parcours académique, je ne les remercierai jamais assez.

Et enfin, merci à vous qui lisez ces pages. Puissiez-vous être captivés par ce sujet autant que moi.

Table des matières

Table des matières	5
Preface	7
Introduction	9
1 Nervous System	11
1.1 Central nervous system	11
1.1.1 Brain	11
1.1.2 Spinal cord	12
1.2 Peripheral nervous system	13
1.3 Cellular components	13
1.3.1 Neurons	13
1.3.2 Glial cells	14
1.3.3 Signaling pathways	15
1.4 Endogenous cannabinoid system	16
1.4.1 Endocannabinoids	17
1.4.2 Exocannabinoids	18
2 Neuropathic and Inflammatory Pain	19
2.1 Pain pathways and mechanisms	19
2.1.1 Nociceptive pain	19
2.1.2 Inflammatory pain	23
2.1.3 Neuropathic pain	24
2.2 Modern treatments	25
2.2.1 Nociceptive and inflammatory pain	25
2.2.2 Neuropathic pain	31
2.3 Disorders and conditions	34
2.3.1 Arthritis	34
2.3.2 Chemotherapy drug-induced pain	35
2.3.3 Diabetes	35
2.3.4 Migraine	36
3 Cannabinoids as therapy	38
Traduction	40
1 Introduction	43
2 Douleur inflammatoire aiguë et chronique	49
2.1 Effets anti-inflammatoires : analyses in vitro	49
2.2 Effets anti-inflammatoires : analyses in vivo	54
2.2.1 Modèles de douleur aiguë	54
2.2.2 Modèles de douleur chronique	61
3 Douleur neuropathique	69
3.1 Modèles de lésion nerveuse	75
3.2 Diabète associé à la streptozotocine	77
3.3 Neuropathie périphérique associée à la chimiothérapie	78
3.3.1 Allodynie associée au paclitaxel	79
3.3.2 Allodynie associée au cisplatine	80
3.3.3 Allodynie associée à la vincristine	81
3.4 Modèles de céphalée migraineuse	82
4 Effets d'épargne morphinique : études précliniques	84
4.1 Modèles de douleur aiguë	84
4.2 Modèles de douleur inflammatoire	86
4.3 Modèles de douleur neuropathique	87
4.4 Mécanismes sous-jacents potentiels	88

5	Cannabinoïdes et gestion clinique de la douleur.....	90
6	Conclusions et orientations futures	94
7	Financement et information.....	96
8	Sources.....	97
	Commentaires.....	134
1	Commentaires généraux.....	137
1.1	Typologie du texte source	137
1.2	Caractéristiques linguistiques	137
1.3	Public cible.....	137
2	Processus de traduction.....	139
2.1	Recherche documentaire	139
2.2	Recueil terminologique	143
2.3	Rédaction.....	143
3	Choix de traduction	146
3.1	Lexicaux.....	146
3.1.1	Synonymes et mots similaires	146
3.1.2	Anglicismes.....	152
3.1.3	Médicaments	152
3.1.4	Expériences scientifiques	154
3.1.5	Acronymes.....	155
3.2	Grammaticaux.....	156
3.2.1	Genres.....	156
3.2.2	Prépositions	158
3.3	Stylistiques.....	160
3.3.1	Groupes nominaux	160
3.3.2	Organisation syntaxique	163
4	Corrections suggérées par les experts.....	168
4.1	Erreurs lexicales	168
4.2	Erreur grammaticale	172
4.3	Erreurs de style.....	173
5	Conclusion	174
	Glossaire	175
	Conclusion	200
	Bibliographie	201
1	Introduction	202
2	Commentaires et glossaire	216

Preface



The choice of translating a scientific article about the therapeutic potential of cannabinoids originates in my personal life. First of all, I translated a medical paper for a family member in early 2019. I particularly enjoyed the challenge that had to be met and the literature search required. Then, once I had decided on the field of translation, I still needed a precise subject and article. The topic occurred to me quite naturally. Having experienced chronic pain for the last five years and having just returned from a trip to several American states where cannabis sales and consumption are legalized, I wanted to learn if the rumors were true. As decriminalization and CBD shops increasingly seem to be a current business in western Europe, we ought to ask: are cannabinoids effective against neuropathic and inflammatory pain?

The following article is entitled “*The Endogenous Cannabinoid System: A Budding Source of Targets for Treating Inflammatory and Neuropathic Pain*”. It first addresses the anti-inflammatory effects cannabinoids can have *in vitro* and *in vivo* for acute and chronic pain. It then exposes their effects on neuropathic pain caused by different factors: nerve injury, diabetes, chemotherapy drugs, migraine headache. It finally explains how opioid-sparing effects can be observed in acute, inflammatory, and neuropathic pain models. In conclusion, while cannabinoids do offer analgesic potential, the article reminds us of their adverse effects and calls for further research to hopefully reduce the risks the administration of phytocannabinoids could represent.

This publication was written by seven authors : Giulia Donvito (Department of Pharmacology and Toxicology, Medical College of Virginia Campus, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, USA), Sara R. Nass (Department of Psychology, West Virginia University, Morgantown, WN, USA), Jenny L. Wilkerson (Department of Pharmacology and Toxicology, Medical College of Virginia Campus, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, USA), Zachary A. Curry (Department of Pharmacology and Toxicology, Medical College of Virginia Campus, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, USA), Lesley D. Schuman (Department of Pharmacology and Toxicology, Medical College of Virginia Campus, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, USA),

Steven G. Kinsey (Department of Psychology, West Virginia University, Morgantown, WN, USA) and Aron H. Lichtman (Department of Pharmacology and Toxicology, Medical College of Virginia Campus, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, USA).

This document is mainly aimed at health professionals or connoisseurs who are interested in acquiring the current knowledge about cannabinoids as therapeutic targets for treating inflammatory and neuropathic pain.

Introduction

According to the French National Institute of Health and Medical Research, about two-thirds of all medical visits would result from pain experience, one adult out of three would suffer from chronic pain and 7% from neuropathic pain (Inserm, 2016). Similar situations can be observed in other countries, such as the USA where, according to the Centers for Disease Control and Prevention, an estimated 20.4% of the general population may experience chronic pain (Dahlhamer, et al., 2018).

As will be discussed in this introduction, pain may arise from myriad reasons and can thus present a significant challenge in terms of treatment. Current analgesics may not offer complete pain relief and often produce adverse effects. Research in algia is therefore increasingly focusing on novel therapeutic targets, cannabinoids being one of those targets.

To better understand this need for new analgesics, we will first present an overview of the nervous system and its components. We will then detail pain mechanisms at play and how they are currently managed by medical professionals. Finally, we will see how the cannabinoid system could be considered a potential therapeutic target.



1 Nervous System

Any cannabis derivative – whether it be consumed in a recreational or medicinal setting – interacts with the cannabinoid system, and more broadly with the nervous system; a brief reminder on the understanding of these complex parts of the human body thus seems essential to explaining the potential effects of exocannabinoid products.

The nervous system (NS) consists of a network running through the whole human body, transmitting electrical and chemical information. Those signals consciously or unconsciously convey sensations (touch, sight, hearing, taste, smell), pain, decisions, memories, motor information, etc. The NS can be divided into two interconnected components that differ in location, function and structure (Noback et al., 2005): the central nervous system and the peripheral nervous system.

1.1 Central nervous system

The brain and the spinal cord constitute the central nervous system (CNS) and are respectively protected by the skull and the vertebrae (Jacobson & Marcus, 2008). The CNS manages countless human body functions: hormone secretion, heart rate, decision-making, language, movement, thoughts, etc.

1.1.1 Brain

Some regions of the brain are allocated a somewhat specific role, such as language processing for the Broca area (Broca area, 2020) or communication between the left and right hemispheres for the corpus callosum (Corpus callosum, 2009), but complex functions require the collaboration of multiple sections of the nervous system, hence the network organization of the brain cells.

As can be seen, the brain consists of multiple areas (Figure 1).

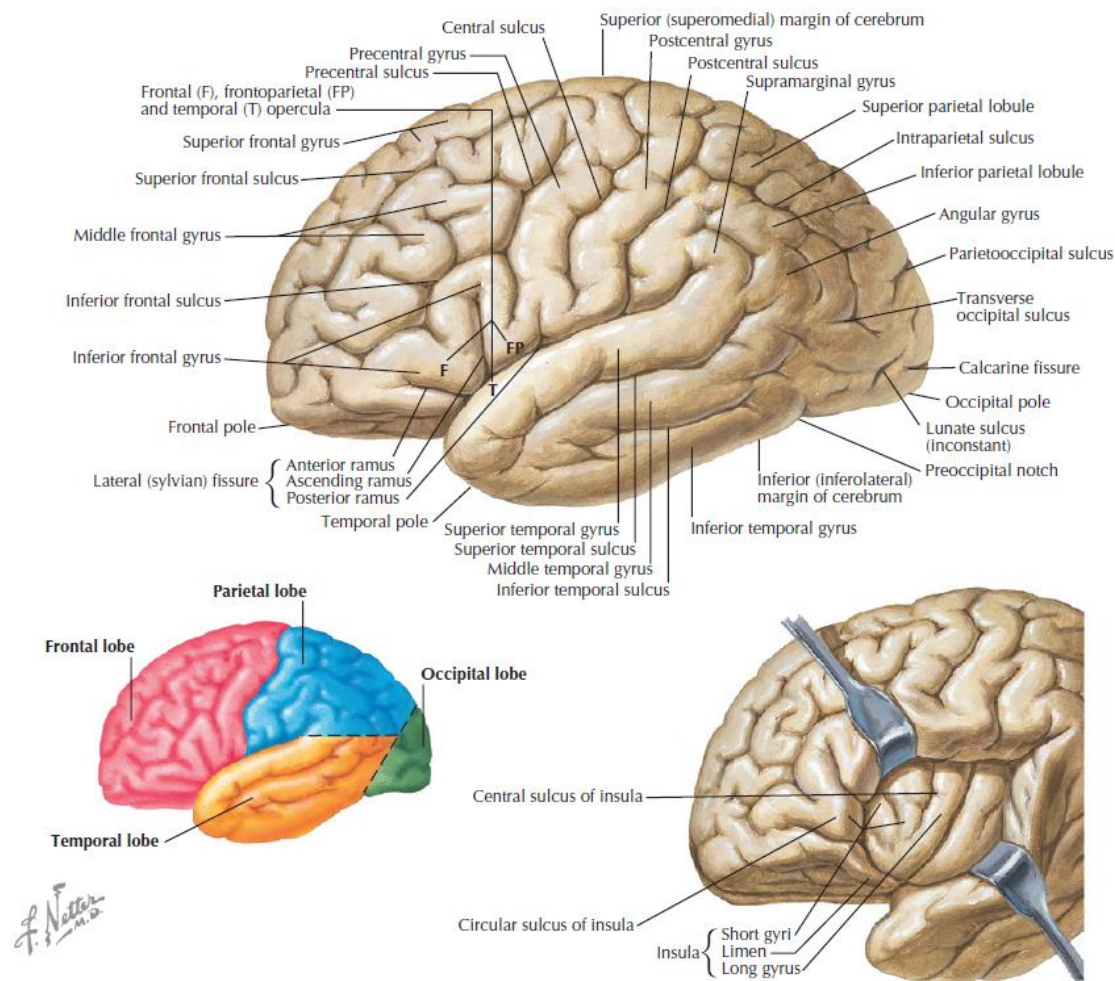


Figure 1. Anatomy of the brain (Felten et al., 2015, p. 52)

Afferent information reaches those various zones through the brain stem that can be divided into three areas: medulla, pons and midbrain (Jacobson & Marcus, 2008). Its structure is particularly complex as it contains cranial nerves (each specialized in the type of information they convey) and associated nuclei (Jacobson & Marcus, 2008).

1.1.2 Spinal cord

The spinal cord extends from the skull to the lower back. It intermediates between brain and body to ensure that all relevant motor and sensory information is conveyed properly. Within white matter is enclosed gray matter, in the shape of a butterfly (Figure 2); gray matter consists of the sensory dorsal horn (DH), the intermediate zone and the motor ventral horn (MVH) (ten Donkelaar et al., 2018). White matter also hosts ascending and descending pathways between cerebral cortex, brain stem and body (ten Donkelaar et al., 2018).

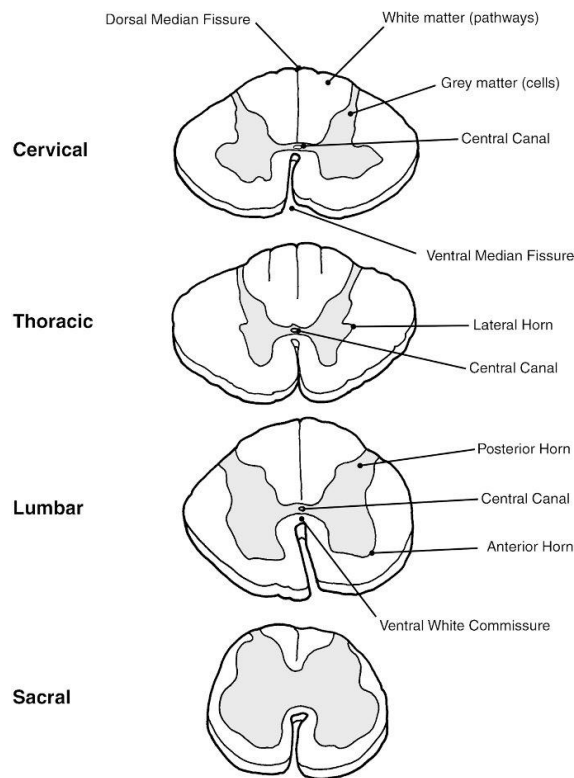


Figure 2. Segmented spinal cord (Mendoza & Foundas, 2008, p. 4)

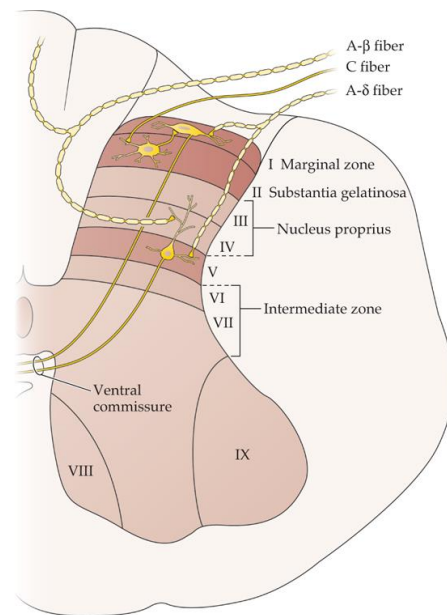


Figure 3. Rexed laminae (Martin, 2000)

The spinal gray matter is also organized into 9 Rexed laminae (Figure 3), i.e. layers, of which laminae I to VI located in the DH, VII in the intermediate zone, VIII and IX in the MVH (Jacobson & Markus, 2008; ten Donkelaar et al., 2018).

1.2 Peripheral nervous system

The peripheral nervous system (PNS) consists of the nerves in the body that are not enclosed in the skull or vertebrae: *primary sensory neurons*, *lower motor neurons (LMNs)*, and *preganglionic and postganglionic autonomic neurons* (Felten et al., 2015, p.156).

1.3 Cellular components

Mainly two categories of cells are to be found in the nervous system: neurons and glial cells.

1.3.1 Neurons

Information signaling in the body relies on the nerve cell (Jacobson & Marcus, 2008). The CNS counts over 100 billion neurons, all made up of a cell body, dendrites and axon (Figure 4).

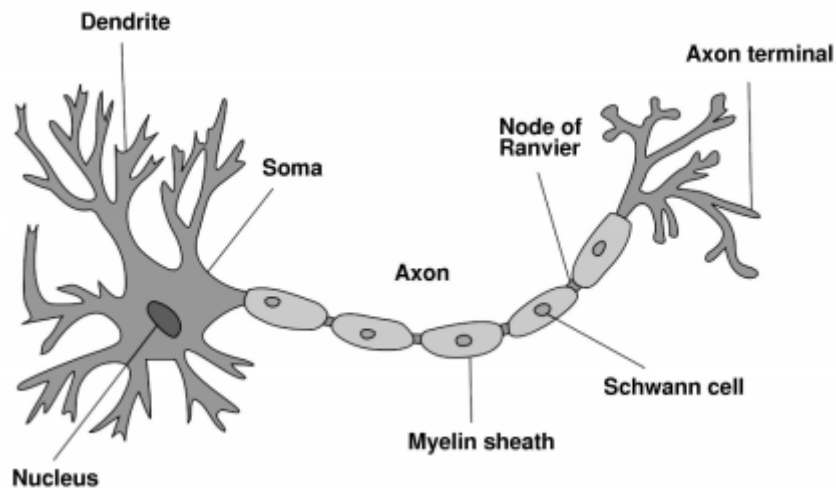


Figure 4. Neuron (Zemirline, 2012, p. 156).

The dendrites, attached to the cell body (or soma), increase the neuron's surface and thus its receptive capacity. The axon allows connectivity to other cells through the synapse (Jacobson & Marcus, 2008). Signals are conveyed from pre-synaptic axons to post-synaptic dendrites.

Axons can extend for up to 1 m or more and, depending on their diameter ($A\beta$, $A\delta$ and C, see [2.1.1.1.2.](#)), they are surrounded by myelin or not (Felten et al., 2015).

1.3.2 Glial cells

Neurons are respectively supported by glia (e.g. astrocytes, microglia, oligodendroglia), responsible for homeostasis, myelin formation and neuronal protection, and blood vessels in the CNS and by satellite cells, fibroblasts, Schwann cells and blood vessels in the PNS (Jacobson & Marcus, 2008).

In the CNS, astrocytes isolate neurons from their synapses, generate an ionic (K^+) sequestration, mediate glutamate and γ -aminobutyric acid (GABA), and support neuronal functions; oligodendrocytes are responsible for the myelination of axons; microglia support blood vessel cells and are involved in the immune response (Felten et al., 2015; Jacobson & Marcus, 2008).

In the PNS, satellite cells serve a similar function to astrocytes while Schwann cells can be compared to oligodendrocytes (Felten et al., 2015; Jacobson & Marcus, 2008).

1.3.3 Signaling pathways

External sensory stimuli are first perceived by specialized receptors: chemoreceptors for taste and smell, mechanoreceptors for balance, sound and touch, thermoreceptors for temperature, and nociceptors for pain (Jacobson & Marcus, 2008). A similar apparatus can also be found within the internal systems to detect comparable sensory stimuli. Signals are then transmitted to primary afferent neurons. Within nerve cells, information is carried from the dendrites to the soma, and through the axon in the form of an electrical signal. The latter is then converted into chemical signals communicated to the next cell's dendrites by neurotransmitters (The principles of nerve cell communication, 1997).

In equilibrium, nerve cells are negatively charged compared to their surroundings due to a difference in ion (K^+ , Na^+ , Cl^- , Ca^{2+}) concentrations (Wu, 2001). Transmission from the cell's soma to the axonal terminals occurs following a voltage difference – or potential. Neurotransmitters open or close protein channels by changing the cell's membrane potential, which then allows ions to enter or to exit the neuron, thus altering the electric charge across the membrane (Faber & Pereda, 2018; The principles of nerve cell communication, 1997).

As action potential reaches the axonal terminals, depolarization arises and generates an appeal for Ca^{2+} , which leads to the release of neurotransmitters (e.g. ATP, acetylcholine, glutamate, G protein) from the vesicles into the synaptic cleft through the cell's membrane (Clapham, 2007). On the postsynaptic side, the second cell receives the information either through ligand-gated channel receptors or second messenger-linked receptors (Figure 5). Depending on the nature of the channel for the first and on the nature of chemical events for the latter, their activation may either excite or inhibit further electrical signals up and down the signaling pathways (Bernman, et al., 2005; Clapham, 2007; The principles of nerve cell communication, 1997).

As the initial stimuli are transformed into electrical and chemical signals, the information can follow the afferent pathways to the CNS and be integrated. In turn, the CNS sends information back to the periphery to act, whether consciously or not, on the sensory stimulus. Those descending tracts follow efferent fibers communicating the same way as their afferent counterparts (Figure 6) (Jacobson & Marcus, 2008).

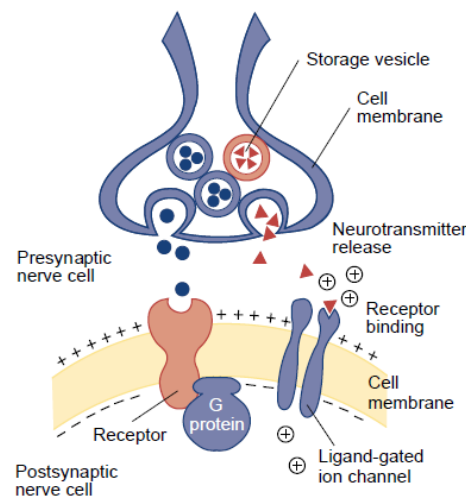


Figure 5. Signal transmission across a synaptic cleft (*The principles of nerve cell communication*, 1997, p. 1)

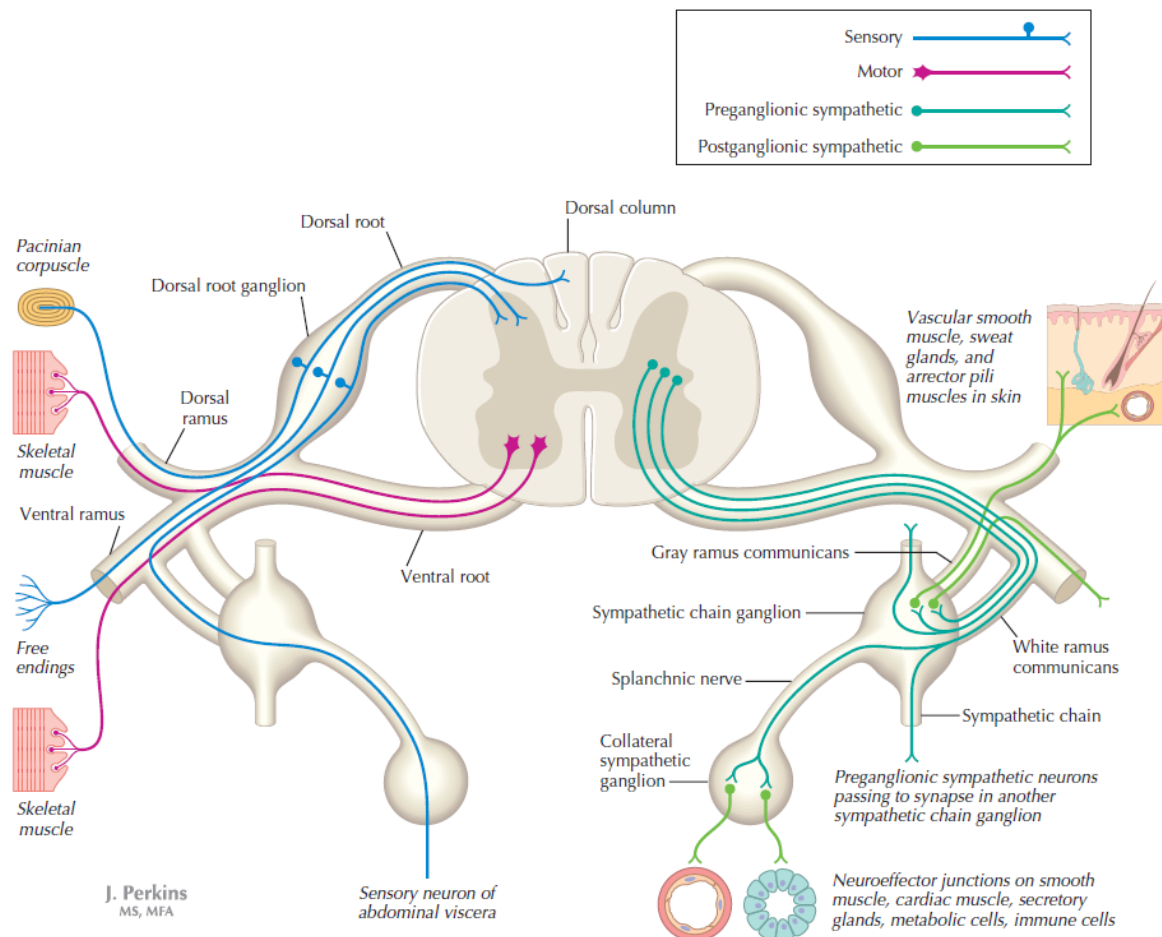


Figure 6. Signaling pathways from and to the spinal cord (Felten, O'Banion, Maida, & Netter, 2015, p. 156). Pre- and postganglionic sympathetic neurons refer to fibers belonging to the autonomic nervous system, supplying internal organs (Hall, 1990).

1.4 Endogenous cannabinoid system

Although several receptors have been identified to interact with cannabinoids, such as GPR55 and GPR18 (Kano et al., 2009; Pryce & Baker, 2012), G protein-coupled

(GPCRs), ion channel and nuclear receptors (Zou & Kumar, 2018), the endogenous cannabinoid system mainly consists of two cannabinoid (CB) receptors: type 1 and type 2 (Bie et al., 2018). Although also present in the peripheral tissues in smaller quantities, CB1 receptors are mainly expressed in the brain and in the organs, whereas CB2 binding sites are primarily found on peripheral cells of the immune system and on macrophage-derived cells (Bie et al., 2018; Kendall & Guillermo, 2017).

CB receptor agonism provokes a chain reaction. First, it inhibits adenylyl cyclase and cytosolic cyclic adenosine monophosphate (cAMP) (Kano et al., 2009). Endocannabinoid ligands travel from postsynaptic neurons to presynaptic CB receptors. The receptor's retrograde activation inhibits calcium channels, stimulates potassium channels (Bie et al., 2018). Presynaptic neurotransmitter release is thus blocked (e.g. glutamate and GABA, glycine, acetylcholine, norepinephrine, dopamine, serotonin, CCK) from synaptic vesicles (Kano et al., 2009; Pryce & Baker, 2012). Due to the decreased levels of cAMP, extracellular signal-related kinase (ERK) and focal adhesion kinase (FAK) are stimulated (Pryce & Baker, 2012). CB receptors' activation may also cause inhibition of synapse formation (Kano et al., 2009).

The endocannabinoid system includes seven ligands (AEA and 2-AG, 2-arachidonoyl glyceryl ether or noladin ether, N-arachidonoyl dopamine, O-arachidonoyl-ethanolamide or virodhamine, docosatetraenoylethanolamide, lysophosphatidylinositol and oleoylethanolamide), two ligands-synthesizing enzymes (1, 2-diacylglycerol lipase and phospholipase A), and two ligands-metabolizing enzymes (FAAH and MAGL) (Bie et al., 2018; Bruni et al., 2018).

1.4.1 Endocannabinoids

This introduction will focus here on the two main ligands of the endocannabinoid system: AEA and 2-AG. N-arachidonoyl ethanolamine (AEA) interacts with CB₁ and is catalyzed from N-acyl-phosphatidylethanolamine (NAPE) by NAPE-specific phospholipase D (NAPE-PLD) (Zou & Kumar, 2018). 2-arachidonoyl glycerol (2-AG) interacts with both CB₁ and CB₂ and is mostly produced by DAG lipase (DAGL) α (Figure 7) (Zou & Kumar, 2018). As endocannabinoids do not circulate as freely as other neurotransmitters, they are thought to be transported by concentration

gradients resulting from enzymatic degradation or by carrier proteins (Kano et al., 2009).

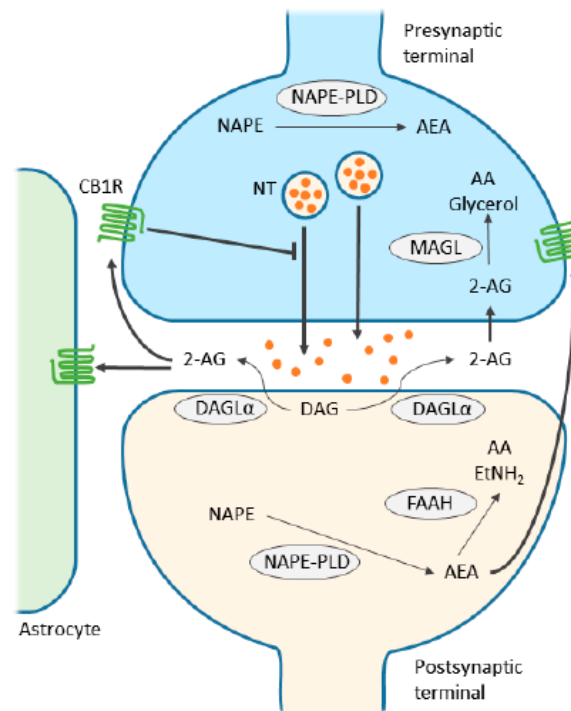


Figure 7. "Simplified scheme representing endocannabinoid retrograde signaling mediated synaptic transmission" (Zou & Kumar, 2018, p.4)

1.4.2 Exocannabinoids

The cannabis plant, *cannabis sativa*, contains over 500 components, of which more than 100 identified cannabinoids (Bie et al., 2018). Phytocannabinoids include most notably Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), cannabidiol (CBD), cannabinol (CBN) and cannabigerol (CBG) (Lafaye et al., 2017; Peschel, 2016).

Following research on the phytocannabinoid mechanism, synthetic versions of the molecules were created. A few examples of synthetic cannabinoids include HU-210 (or a more potent THC), CP compounds from Pfizer® (cyclohexylphenols or 3-arylcyclohexanols), aminoalkylindoles like naptolindoles (JWH-018), phenylacetylindoles (JWH-250) and benzoylindoles (AM-2233) (UNODC, Synthetic cannabinoids, 2020).



2 Neuropathic and Inflammatory Pain

2.1 Pain pathways and mechanisms

Pain acts as a crucial warning to the body of any potential or actual injury (Reddi et al., 2013). However, the International Association for the Study of Pain defines pain as follows: “*An unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage*” (IASP, 2019), which means that it also holds a subjective component. Its characteristics depend on various sensory, emotional, psychological and behavioral factors (Hudspith et al., 2006).

In addition to a distressing sensation, pain can also cause an increase in heart rate and blood pressure, an increase in catabolic hormones and a decrease in anabolic hormones, hyperglycemia, hyper- or hypoventilation, anxiety and fear (Venugopal & Swamy, 2005).

Pain can either be nociceptive, i.e. resulting from the activation of nociceptors (specialized receptors) by noxious stimuli, inflammatory – due to mediators such as peptides, neurotransmitters, lipids and neurotrophins – or neuropathic, i.e. caused by an injury or dysfunction of the nervous system (Carver & Foley, 2003; Garland, 2012; McEntire et al., 2016; Scholz, 2014; Yam et al., 2018).

2.1.1 Nociceptive pain

Nociceptive pain can be defined as any pain induced by actual tissue injury. The damaged tissue can either belong to the somatic (muscle, skin) or visceral structure (internal organs) of the body (Steeds, 2009).

2.1.1.1 Somatic pain

2.1.1.1.1 Transduction

Noxious stimuli activate the nociceptors – primary afferent neurons rooted in the DRG – thermally, chemically or mechanically (Venugopal & Swamy, 2005). Through ion channels such as acid-sensing ion channels, transient receptor potential cation channels and voltage-gated sodium channels (McEntire, et al., 2016), stimuli are transduced into electrical signals (action potentials) that can then be conveyed to higher processing centers (Fornasari, 2014; Steeds, 2009). External inputs are thus converted into chemical tissue events before being

transduced into electricity transmittable by the neurons to the CNS (Yam, et al., 2018). The nociceptors also release pro-inflammatory peptides at the site of injury (Hudspith et al., 2006).

2.1.1.1.2 Transmission

The electrical signal is first conveyed as an action potential to the dorsal horn of the spinal cord by A β , A δ or C fibers, through sodium, potassium, and calcium ion channels (Nix, 2017; Yam et al., 2018). A β fibers bear little relevance here since they rapidly conduct information from innocuous stimuli. On the other hand, A δ fibers convey rapid, sharp pain sensations due to mechanical and thermal stimuli through their lightly myelinated and small-diameter axons, and C fibers, generally unmyelinated and with a very small diameter, allow slow conduction of dull pain due to mechanical, chemical and thermal stimuli (Reddi et al., 2013). Generally, A δ fibers terminate in laminae I and V of the dorsal horn, whereas C fibers terminate in laminae I and II (Basbaum et al., 2009; Steeds, 2009; Venugopal & Swamy, 2005).

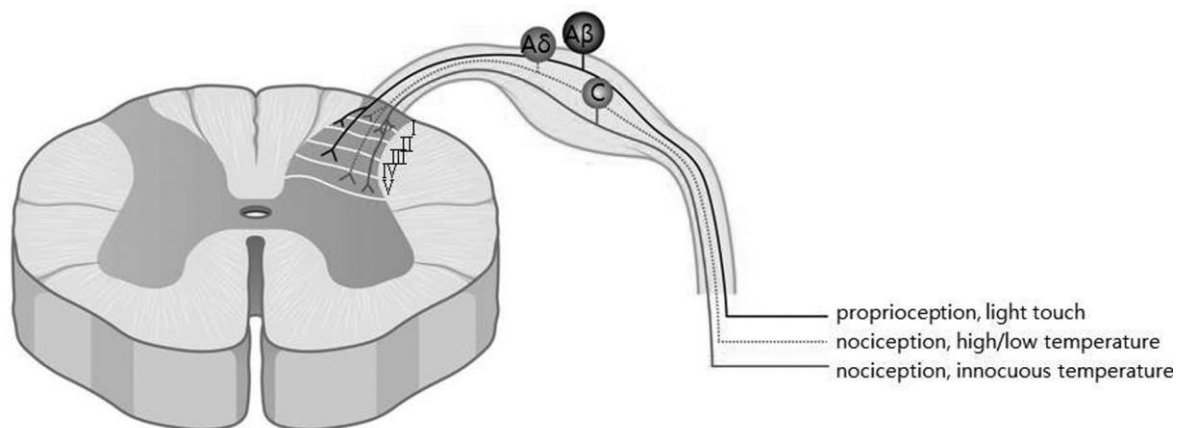


Figure 8. Peripheral neurofibers A β , A δ and C (In-Hoo & Woo-kie, 2015, p. 14)

Once the information has reached the dorsal horn, the signal, unless not prevented by modulation (see [2.1.1.1.3](#)), is transmitted through second-order neurons, ascending from the spinal cord to the brain along the contralateral spinothalamic and spinoreticular tracts (Basbaum et al., 2009). The cerebral cortex thereby receives information about pain intensity, nature and localization (Yam, et al., 2018). From the thalamic nuclei (ventral posterior lateral nucleus and ventromedial nucleus), the signal is conveyed via third-order neurons to cortical and subcortical regions of the brain (such as the amygdala, basal ganglia, hypothalamus, or

periaqueductal grey) to be perceived, interpreted and reacted upon (Garland, 2012).

2.1.1.1.3 Modulation

Nociceptive signals can be affected by collateral A β fibers. Indeed, innocuous stimuli traveling through larger myelinated pathways may prevail over signals conveyed by thin unmyelinated C fibers, by reducing activity in T cells (Mendell, 2014). Inhibitory interneurons in lamina II are thus stimulated by the innocuous stimuli rather than the noxious ones. This mechanism might explain why *“rubbing a painful area relieves the pain”* (Steeds, 2009, p.57).

Higher processing centers may exert some inhibitory control over nociception via descending tracts. The periaqueductal grey (PAG), located in the midbrain, receives instructions from higher centers such as the hypothalamus, the amygdala and the frontal lobe to inhibit or facilitate the pain mechanisms (Hemington & Coulombe, 2015). It projects the information to the rostral ventral medulla (RVM), which produces – as does PAG – profound analgesia on laminae II and III with serotonin (Gear & Levine, 2009; Yam et al., 2018). Whereas PAG and RVM may inhibit nociception, their system can enhance it too (Fields et al., 2006). Those mechanisms occurring in the spinal cord also rely on endogenous opiates, cannabinoids, inhibitory amino acids (GABA, galanin, cholecystokinin, NO), and other neurotransmitters (5-hydroxytryptamine, norepinephrine) (Steeds, 2009). Let us note, however, that their opioid-based antinociception generates different effects in male vs female patients (Lloyd & Murphy, 2008).

Finally, the general state of the patient (emotional state, anxiety, stress, fatigue, etc.) may affect the facilitation or inhibition of the pain experience (Staud, 2013).

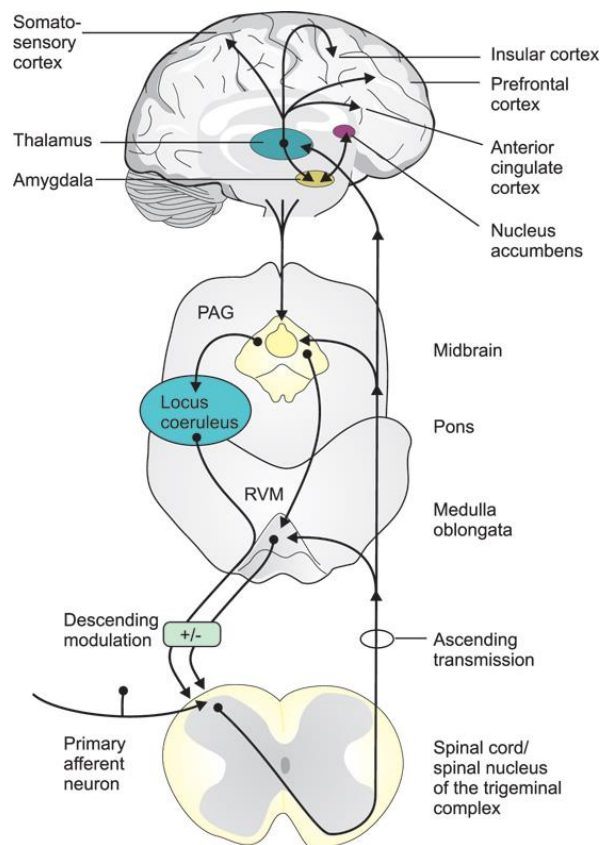


Figure 9. Pathways and brain regions involved in the transmission and modulation of pain signals. (Brodin et al., 2016, p. 479).

2.1.1.1.4 Perception

Ascending pathways signaling nociceptive information reach multiple areas of the CNS, leading to sensational and emotional perception. Although both are *a priori* linked to the same physical event, they can be considered and exist separately (Apkarian, 2008). They influence one another as they belong to interconnected systems.

Emotions are evoked in the limbic system (anterior cingulate gyrus and right ventral prefrontal cortex) which can modulate the experience of pain through parameters such as attention, anxiety, learned pain, expectations or beliefs, for example (Hansen & Streltzer, 2005). Compounds like serotonin and norepinephrine also regulate pain perception (Hansen & Streltzer, 2005).

2.1.1.2 Visceral pain

Visceral pain follows similar pathways to somatic pain, is rather stimulated by distension or prolonged contraction of the organ's muscle structure (Hudspith et al., 2006).

A limited number of nociceptors and an underrepresented mapping in the higher centers, coupled with their ascending tracts network being shared with somatic signals, make the localization of visceral pain ambiguous (Steeds, 2009; Hudspith et al., 2006).

2.1.2 Inflammatory pain

Inflammation is produced to eradicate necrotic cells at the site of injury and to enable the healing process (Yam, et al., 2018). It is thus needed to block acute pain, but if prolonged, inflammation can cause chronic pain, organ dysfunction, morbidity, and death (Guan et al., 2016). In a scenario of ongoing inflammation, sensory sensitivity is intensified to the point of hyperalgesia (exacerbated noxious stimuli) or allodynia (normally innocuous stimuli perceived as painful) and pain may occur spontaneously, i.e. without any extrinsic trigger (Mazzyca, 2007).

Inflammatory pain mechanisms roughly operate the same way as nociceptive pain: stimuli activate a primary afferent neuron's receptor, are conveyed to second-order neurons in the dorsal horn before being communicated to higher centers in the CNS, while the signal may be modulated at any of these levels (Kidd & Urban, 2001). As a protection to the site of injury and its surroundings, inflammatory cells are produced, such as macrophages, lymphocytes, and mast cells, as well as peptides such as substance P, neurokinin A, and CGRP (calcitonin gene-related peptide) (Hudspith et al., 2006). The peripheral sensitization process continues with the increase in excitability of nerve fibers and the release of various inflammatory mediators (K^+ , H^+ , 5-HT, serotonin, bradykinin, substance P, histamine, cytokines, glutamate, nitric oxide, cyclo-oxygenase and lipoxygenase derivatives, etc.) (Pethö & Reeh, 2012; Yam et al. 2018). As a result, high-threshold nociceptors lower their tolerance level and normally innocuous stimuli may be perceived as painful.

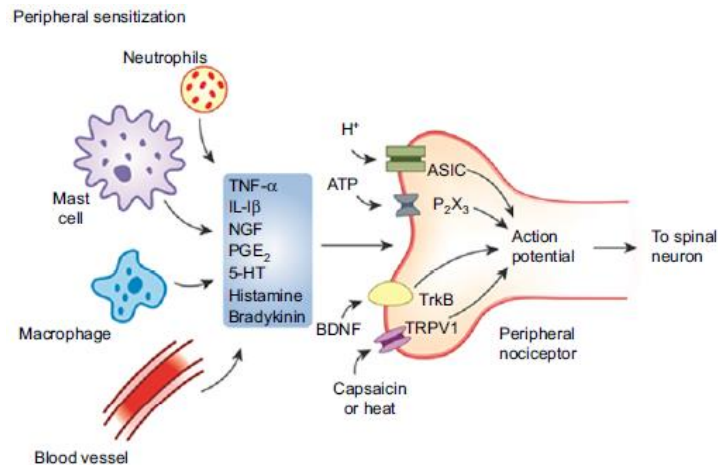


Figure 10. Mechanism of peripheral sensitization (Das & Ahdal, 2017, p. 715).

2.1.3 Neuropathic pain

In their *Classification of Chronic Pain*, Merskey and Bogduk define neuropathic pain as follows: a “*pain initiated or caused by a primary lesion, dysfunction, or transitory perturbation in the peripheral or central nervous system*” (Merskey & Bogduk, 1994, p. 212). Neuropathic pain thus arises from a lesion involving nerves of the nociceptive pathways themselves – although all such lesions might not cause neuropathic pain (Campbell & Meyer, 2006) – without evidence of any obvious external stimulus (Scholz, 2014). The symptoms of neuropathic pain are often described as “burning”, “tingling”, “shooting”, “stabbing” or “numbness”. These sensations can be divided into various categories: allodynia, anesthesia, dysesthesia, hyperalgesia, hyperpathia, hypoesthesia, paresthesia, phantom pain or referred pain (Galluzzi, 2005).

Neuropathic pain can either result from peripheral or central sensitization mechanisms.

2.1.3.1 Peripheral mechanisms

If damaged, afferent fibers undergo a process of regeneration in which proximal axons rebuild the site (Huebner & Strittmatter, 2009; Wood & Mackinnon, 2015). However, this process may prove less effective depending on the distance between the nerves to reconnect. Whenever that distance is too long, an unorganized mass of cells and molecules may form a *neuroma*, or benign tumor (Leone et al., 2011; Oliveira et al., 2018). Ensues a peripheral sensitization in the form of spontaneous electrical activity due to altered sodium channels, hypersensitization through a lower threshold to stimulation, an increase of the

responsiveness to noxious stimuli and ectopic discharges (Bridges et al., 2001; Leone et al., 2011; Pethö & Reeh, 2012; Yam et al., 2018). Signal discharge can originate in the site of the neuroma but also from anywhere along the afferent nerves and from within the DRG (Bridges et al., 2001).

2.1.3.2 Central mechanisms

As a consequence of peripheral sensitization, the repetitive activation of C-fibers leads to a prolonged DH response, which requires an expansion of sites collecting nociceptive signals and a synaptic rearrangement (Leone et al., 2011; Yam et al., 2018). While A δ and C-fibers normally terminate into laminae I, II and V and A β -fibers into laminae III and IV, a sprouting of A β -fibers may reach into lamina II, for example. Banal mechanical sensory inputs might then be misinterpreted for noxious stimuli as the lamina's sensory threshold is lowered (Bridges et al., 2011; Campbell & Meyer, 2006).

2.2 Modern treatments

2.2.1 Nociceptive and inflammatory pain

2.2.1.1 Pharmacologic treatments

Tissue injury-induced and inflammatory pains can be effectively treated with oral or topical non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (Ibuprofen), other non-opioid analgesics (acetaminophen or paracetamol¹), weak opioids (codeine), strong opioids (morphine, fentanyl) or, potentially, intra-articular injections (Geenen et al., 2018; Lee, 2013). The prescription of one category of drug or the other depends on the intensity of the pain experienced by the patient, as recommended by WHO's pain relief ladder.

¹ As acetaminophen and paracetamol both designate one same compound (Jóźwiak-Bebenista & Nowak, 2014), it will, from now on, be referred to as Acetaminophen, meaning Paracetamol as well.

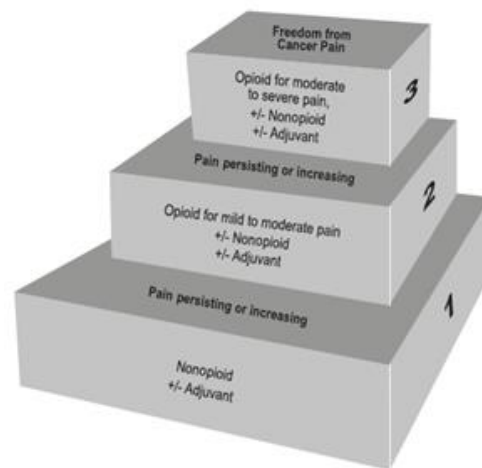


Figure 11. WHO's pain relief ladder (WHO, WHO's cancer pain ladder for adults, n.d.).

2.2.1.1.1 NSAIDs

NSAIDs draw their analgesic, anti-inflammatory and antipyretic properties from inhibiting cyclooxygenase enzymes (COX) and, by extension, prostaglandin, a synthesized eicosanoid, mediator of inflammatory reactions (Al-kaf, 2017; Allaj et al., 2013). Indeed, prostaglandin H synthase (PGHS) activates the transformation of arachidonic acid (AA) into prostaglandin H (PGH₂) (Jóźwiak-Bebenista & Nowak, 2014). PGHS consists of cyclooxygenase (COX, divided into COX-1 and COX-2), which produces intermediate prostaglandin G₂ (PGG₂), and peroxidase (POX), responsible for converting PGG₂ into PGH₂ (Liu et al., 2007; Sharma & Mehta, 2019).

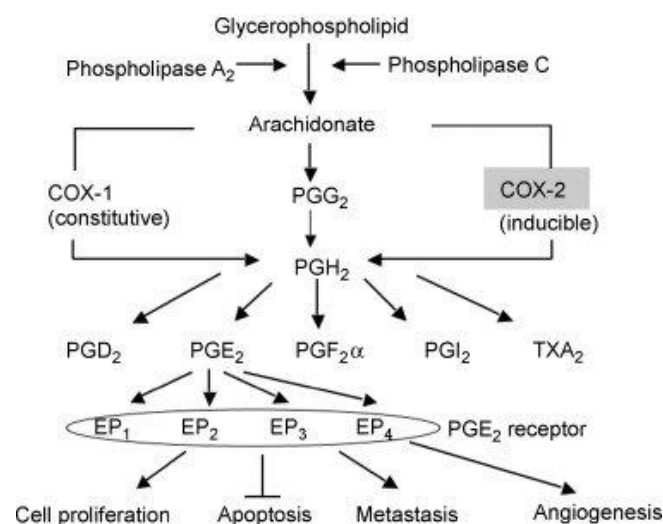


Figure 12. "Pathways of prostanoid synthesis from arachidonic acid" (Urade, 2007, p. 58).

Although COX-1 does not appear to be significant in the mechanisms of inflammation, COX-2 is. COX-2 generates a proliferation of pro-inflammatory prostaglandins after being “*called upon by tissue injury and other stimuli such as lipopolysaccharide (LPS), interleukin-1, and tumor necrosis factor alpha (TNF α)*” (Osafo et al., 1987, p. 7). NSAIDs can offer relief from acute and chronic orthopedic pain as well as post-surgical pain (Kukanich et al., 2012). NSAIDs are thought to serve other mechanisms such as the suppressing of pro-inflammatory nuclear factors (NF)- κ B, but their exact functions in these processes remain unclear (Osafo et al., 2017).

COX and prostaglandin inhibition also present damaging side-effects, especially to the gastrointestinal tract and the cardiovascular system (Sostres et al., 2010). The NHS² lists possible side effects such as indigestion, stomach ulcers, headaches, drowsiness, dizziness, allergic reactions.

2.2.1.1.2 Other non-opioid analgesics: Acetaminophen

Acetaminophen (N-acetyl-para-aminophenol) has been prescribed for its analgesic and antipyretic effects for decades, but its mechanisms of action are still subject to discussion. It is thought to have various effects on prostaglandin synthesis, cannabinoid (CB) receptors, as well as on serotonergic and nitric oxide (NO) pathways (Anderson, 2008).

Unlike NSAIDs, acetaminophen only inhibits the enzymatic action on the central POX site, disabling the conversion of AA into PGG₂ by the POX-dependent COX (Anderson, 2008). It has therefore no effect on peripheral inflammation (Sharma & Mehta, 2013).

Acetaminophen has been discovered to promote a reaction between AA and fatty acid amide hydrolase (FAAH), creating a compound called fatty acid amide N-arachidonoylphenolamine (AM404) and thus indirectly boosting the endocannabinoid system and the transient receptor potential vanilloid type 1 (TRPV1) while inhibiting COX, relieving pain, improving mood and relaxing the patient (Jóźwiak-Bebenista & Nowak, 2014 ; Sharma & Metha, 2019).

² <http://www.nhs.uk/conditions/nsaids/>

Acetaminophen also catalyzes efferent serotonergic pathways, linked to pain afferents in the CNS (Sharma & Mehta, 2013).

Finally, acetaminophen might play an inhibitory role in the synthesis of NO, which carries nociceptive information (Björkman, 1995). Nevertheless, the function of NO in pain pathways is still unclear (Anderson, 2008).

Although considered safe within recommended dosage, excessive use of acetaminophen can cause fatal hepatic, renal or cerebral failure, asthma, headaches and dermatological irritations (after an intravenous therapy) (Sharma & Mehta, 2013).

2.2.1.1.3 Opioids

Opioids exert an analgesic effect when binding with opioid receptors (traditionally named μ or MOPR, δ or DOPR and κ or KOPR). All three are seven-transmembrane structures that couple with G proteins (Al-Hasani & Bruchas, 2011; Pasternak, 2014). These binding sites can largely be observed in the cerebral hemispheres, limbic cortex, hypothalamus, thalamus, extrapyramidal areas, midbrain, spinal cord (DRG), and, to a lesser extent, on peripheral nerves (Pasternak & Pan, 2013; Pathan & Williams, 2012). Interestingly, they are distributed over all neural loci involved in the pain circuits, either at pre-synaptic (over 70% in the DH) or at post-synaptic locations (Corder et al., 2018; Fornasari, 2014, p.166). Mostly MOPR is used in clinical settings (Al-Hasani & Bruchas, 2011). Although the way of administration, doses, effects and side effects vary depending on the opioid drug used, all present analgesic potency through similar mechanisms.

Activation of one of these opioid receptors by an agonist evokes an exchange of guanosine diphosphate (GDP) with guanosine triphosphate (GTP) on the α subunit of the G protein. This process allows the newly free α -GTP and $\beta\gamma$ complex formed by the two remaining G-subunits to interact with other elements (Pathan & Williams, 2012; Pasternak, 2014).

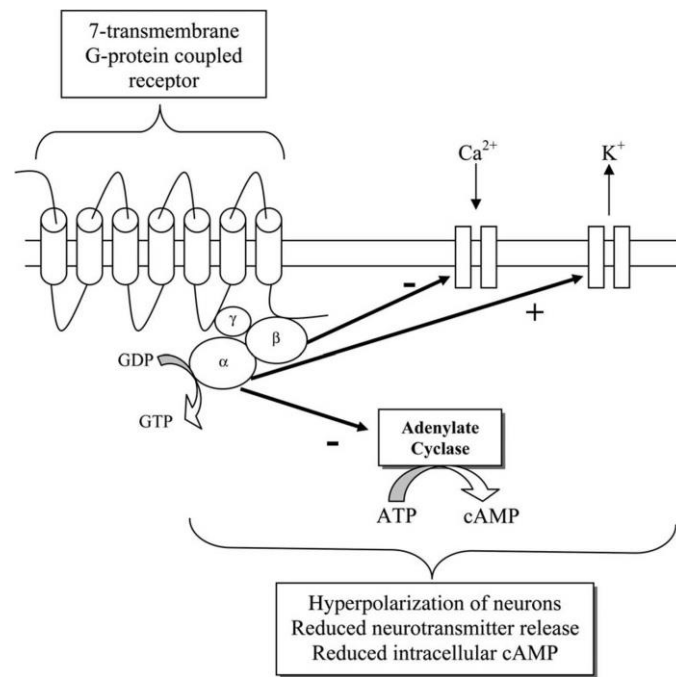


Figure 13. “The seven transmembrane structure of opioid G-protein-coupled receptors. Activation by opioid receptor ligands leads to initiation of intracellular transduction pathways that include stimulation of potassium efflux, inhibition of VSCCs, and inhibition of adenylyl cyclase” (McDonald & Lambert, 2014, p. 2).

On the one hand, agonist stimulation reduces the cyclic adenosine monophosphate (cAMP) production via the inhibition of adenylyl cyclase (AC) (Al-Hasani & Bruchas, 2011; Corder et al., 2018, Fornasari, 2014; McDonald & Lambert, 2014; Pathan & Williams, 2012). On the other hand, after dissociation into subunits, the $G\alpha$ and $G\beta\gamma$ proteins respectively modulate potassium (facilitation) and calcium (inhibition) ion channels' conductance (Al-Hasani & Bruchas, 2011; Corder et al., 2018, Fornasari, 2014; McDonald & Lambert, 2014; Pathan & Williams, 2012). Consequently, hyperpolarization of the cell and a reduction in neurotransmitter release can be observed, which implies a blockage of nociceptive signaling towards higher or lower neuroloci (Al-Hasani & Bruchas, 2011; Fornasari, 2014; McDonald & Lambert, 2014; Pathan & Williams, 2012).

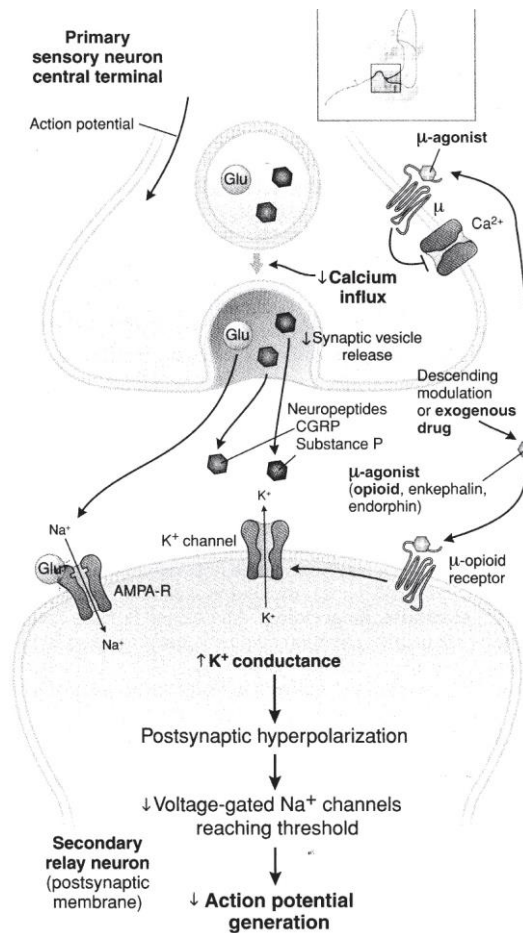


Figure 14. Mechanisms of analgesic action of opioids. AMPA-R = alphaamino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor; CGRP = calcitonin gene-related peptide (Fornasari, 2014, p. 166)

Naturally, opioids also cause numerous adverse effects such as nausea, constipation, vomiting, drowsiness, hallucinations, mood changes, urinary retention, muscular rigidity, miosis, dysphoria, respiratory depression, seizures, or addiction (Fornasari, 2014; Pathan & Williams, 2012; Pasternak, 2014).

Repeated opioid intake leads to desensitization and internalization of the receptor which, in turn, generates tolerance (Wang et al., 2019). Moreover, addicted individuals tend to gradually increase their opioid intake to prevent withdrawal symptoms such as muscle ache, bone pain, tearing, runny nose, yawning, diarrhea, abdominal cramps, agitation, anxiety, and sweating (Wang et al., 2019 ; Wang, 2019). At the cellular and molecular levels, addiction can be explained, among other factors, by upregulation of cyclic AMP/protein kinase A and cAMP firing, alterations in G protein signaling in the brain, an increase in glutamate release in the accumbens (Wang et al., 2019). These alterations are involved in the increased

tolerance to opioid effects as well as in diminishing self-control towards one's cravings for the drug (Wang et al., 2019).

2.2.1.2 Non-pharmacologic treatments

Combined with adequate pharmacotherapy, psychological and social interventions (Geenen et al., 2018) can sometimes offer some significant benefits: an increase in physical exercise, a decrease in depressive symptoms, and anxiety (Knittle et al., 2010; Stoney, 2018).

Though bed rest can sometimes be recommended, one should not forget that it also presents deleterious effects such as a decrease in effective muscle mass or a vulnerability to subsequent strains (Osterweis et al., 1987).

Other approaches may also result in pain alleviation, such as general exercise, acupuncture, massages, thermotherapy, laser therapy, to name only a few (Geenen et al., 2017).

2.2.2 Neuropathic pain

Pain-relieving drugs mentioned above, namely NSAIDs, acetaminophen and weak opioids, are rarely of any use for treating neuropathic pain. Traditional strategies generally adopted consist of associating pharmacological treatments and miscellaneous therapies before considering more invasive solutions (Colloca, et al., 2017). Nonetheless, current approaches do not offer complete relief and present non-negligible deleterious effects (Demarin, et al., 2008).

2.2.2.1 Pharmacologic treatments

2.2.2.1.1 Antidepressants

Tricyclic antidepressants (TCA) and serotonin-norepinephrine (also called noradrenaline) reuptake inhibitors (SNRI) modulate the experience of neuropathic pain by inhibiting descending pathways (Colloca, et al., 2017).

TCAs inhibit norepinephrine in descending pathways and are involved in partially blocking sodium ion channels (Demarin, et al., 2008). Chronic pain can cause anxiety and a depressive state, which explains the TCAs' efficacy. However, antidepressant medications work against neuropathic pain faster than against depression. We can thus assume that TCAs' analgesic effects rely on different mechanisms (Obata, 2017). While TCAs such as imipramine and amitriptyline

show inhibition potential for serotonin and norepinephrine uptake *in vitro*, they show little effect *in vivo* (Marks, et al., 2009). Their side effects – originating from the inhibition of receptors such as muscarinic, α -adrenergic, and histamine H₁ receptors – include dry mouth, constipation, sweating, dizziness, disturbed vision, drowsiness, palpitation, orthostatic hypotension, sedation, and urinary hesitation (Demarin et al., 2008; Marks et al., 2009).

SNRIs generally prove less efficient than TCAs. However, third-generation drugs such as duloxetine or venlafaxine now present similar analgesic potency, with fewer adverse side effects (Demarin, et al., 2008). SNRIs inhibit binding to serotonin (5-HT) and norepinephrine transporters as well as their reuptake (Marks, et al., 2009). Levels of 5-HT norepinephrine are consequently increased in the synaptic cleft, modulating the inhibition of descending nociceptive signals (Obata, 2017). Although considered safer than TCAs, SNRIs cause an increase in blood pressure and in cardiac abnormalities (Cavalli et al., 2019; Demarin et al., 2008).

Antidepressant medications are used against post-stroke pain, post-herpetic neuralgia, (non)diabetic polyneuropathy, fibromyalgia, and chronic headache (Demarin et al., 2008; Marks et al., 2009).

2.2.2.1.2 Anticonvulsants

Antiepileptic medications used against neuropathic pain include carbamazepine, oxcarbazepine, pregabalin, topiramate, gabapentin, clonazepam, amotrigine, phenytoin, tiagabine, and valproic acid a.o. (Vargas-Espinosa et al., 2012). The hyperexcitability observed in damaged nerves that leads to neuropathic pain shares common characteristics with some forms of epilepsy (Vargas-Espinosa et al., 2012). As a result, anticonvulsants exert anti-nociceptive effects by acting as a neuronal depressant (Demarin, et al., 2008).

Pregabalin binds to the $\alpha_2\delta$ subunit of Ca²⁺ voltage-gated channels and reduces calcium ion release levels on afferent nerves (Colloca et al., 2017; Cavalli et al., 2019; Demarin et al., 2008). Gabapentin also blocks voltage-dependent calcium channels (Demarin, et al., 2008).

Anticonvulsants mainly reduce nociceptive firings in the DRG through sodium channels blockage (Vargas-Espinosa et al., 2012).

Antiepileptic drugs can be used for treating multiple conditions such as diabetic pain, neuralgia (herpetic, trigeminal, glossopharyngeal, geniculate), neurovascular pain or phantom limb syndrome (Cavalli et al., 2019; Demarin et al., 2008; Vargas-Espinosa et al., 2012). Their side effects may include dizziness, somnolence, peripheral edema, dry mouth, sedation, gait abnormalities, risk of hepatitis-anaplastic effects or hyponatremia, nausea, headache, and fatigue (Demarin et al., 2008; Vargas-Espinosa et al., 2012).

2.2.2.1.3 Opioids

Strong opioids such as oxycodone and morphine can be used as third-line treatment against neuropathic pain (Cavalli et al., 2019). Their analgesic and side effects have been described above, in the context of nociceptive and inflammatory pain (see [2.2.1.1.3](#)). Opioids can relieve neuropathic pain from four sites of action : the descending tracts from the midbrain (disinhibition), the second-order neurons (inhibition of the ascending pain pathways), the terminals of C fibers on their *Rexed* lamina and, finally, the terminals of C fibers in the PNS (De Leon-Casasola, 2007).

2.2.2.2 Non-pharmacologic treatments

While other medicines – for instance Gosha-jinki-gan, a Chinese herbal medicine, may be considered helpful for diabetic peripheral neuropathy relief (Nishikawa & Nomoto, 2017), neuropathic pain should be considered within a multidisciplinary approach, tackling its physical, psychological and social consequences (Bates, et al., 2019). These non-pharmacologic treatments can be less invasive than drug-based alternatives and should, therefore, be offered to patients as primary responses: osteopathic manipulative treatment (OMT), acupuncture, hypnosis, transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS), mechanotherapy, electrotherapy, ultrasound therapy, thermotherapy, hydrotherapy, behavioral therapy, a.o. (Brooks & Kessler, 2017; Demarin et al., 2008; Galluzzi, 2005; Ju et al., 2017).

Surgical interventions may in some cases also be advised to a patient (Murnion, 2018).

2.3 Disorders and conditions

The list of inflammatory and neuropathic pain sources can be quite extensive: alcoholism, amputation, chemotherapy drugs, radiation therapy, complex regional pain syndrome, diabetes, facial nerve dysfunctions, HIV/AIDS, Parkinson's disease, shingles, multiple sclerosis, nerve compression or inflammation, nerve damage due to trauma or surgeries, etc. (Brooks & Kessler, 2017; Woolf, 2011). Our focus here will be on disorders mentioned in *The Endogenous Cannabinoid System: A Budding Source of Targets for Treating Inflammatory and Neuropathic Pain* (Donvito, et al., 2018) : (osteo)arthritis, chemotherapy drug-induced pain, diabetes, and migraine headache.

2.3.1 Arthritis

2.3.1.1 Rheumatoid arthritis

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease characterized by synovial joint inflammation, stiffness and swelling (Guo et al., 2018; Wasserman, 2011). Genetic features increasing RA susceptibility include leukocyte antigen-DR4 and DRB1, STAT4 genes, CD40 locus and shared epitope; women, elderly people and smokers are more often affected (Wasserman, 2011).

Inflammation in the tissues leads to peripheral and central sensitization. Ion channels and inflammatory mediators such as cyclooxygenases and prostaglandins are involved in evoking hyperalgesia and resting pain in patients (Schaible, 2004).

2.3.1.2 Osteoarthritis

Osteoarthritis (OA) is a degenerative condition of the cartilage, and the risk for development increase namely with age.

As cartilage begins deteriorating, synovitis and bone marrow lesions appear which, in turn, lowers the threshold of elicitation of pain in nociceptors (Eitner et al., 2017). Nerve growth factor (NGF), interleukin-1 β and tumor necrosis factor (TNF) are thought to be key mediators since their inhibition reduces OA pain (Eitner et al., 2017). As for rheumatoid arthritis, peripheral and central sensitization appears following the ongoing firing of pain signaling (Eitner et al., 2017).

2.3.2 Chemotherapy drug-induced pain

Although chemotherapy drugs are highly effective in eliminating cancerous cells, they also produce adverse effects (Zajackowska, et al., 2019). Cancer chemotherapy drugs include oxaliplatin, cisplatin, vincristine, paclitaxel, docetaxel among others (Starobova & Vetter, 2017).

Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) is one of the most common conditions, a source of debilitating pain that appears following cancer treatment (Boyette-Davis et al. 2015). The elicitation of pain sensation can be provoked by multiple mechanisms (Starobova & Vetter, 2017; Zajackowska et al., 2019; Boyette-Davis et al., 2015):

- Alterations in calcium homeostasis as well as in expression of voltage-gated sodium, voltage-gated potassium and transient receptor potential channels, which all influence nerve excitability;
- Increased release of pain-signaling neurotransmitters;
- Mitochondria dysfunction. This organelle usually produces energy through adenosine triphosphate (ATP) as well as small amounts of reactive oxygen species (ROS). Chemotherapy agents' intake causes an increased production of these molecules which, in turn, enhances oxidative stress and deteriorates peripheral nerves;
- Activation of an immune response that can lead to inflammation;
- Increased production of pro-inflammatory cytokines;
- Loss of peripheral nerve fibers;
- Etc.

All these events either lead to hyperalgesia through neuroinflammation or increased excitability of the pain pathways (Zajackowska, et al., 2019).

2.3.3 Diabetes

Diabetes mellitus, or type 1 insulin-dependent, is a disorder defined by the body's inability to produce or properly use insulin to regulate glucose levels. Diabetes insipidus, or type 2 non-insulin-dependent, is a condition characterized by a lack or ineffectiveness of antidiuretic hormones, which then prevents a safe regulation of the kidneys. As diabetes of type 1 and 2 do not notably differ at

neurophysiological and morphological levels (Zychowska et al., 2013), diabetes in general will be dealt with here, unless noted otherwise. Diabetic pain can be caused by different underlying conditions, such as distal symmetrical polyneuropathy (DSPN) affecting a large majority of patients, or diabetic neuropathic pain (DNP) (Schreiber et al., 2015).

Most chain reactions leading to neuropathy emanate from a hyperglycemic state, but other factors should also be taken into consideration:

- Polyol pathway hyperactivation: the enzyme aldose reductase's action on glucose enhances the production of sorbitol which accumulates and generates osmotic stress, causing cell damage and fiber degeneration (Yagihashi et al., 2011). Moreover, this pathway's hyperactivation indirectly leads to the enhancement of glutathione, glycation end products (AGEs), diacylglycerol and protein kinase C (PKC) isoforms, which could be responsible for triggering oxidative stress (Schreiber et al., 2015; Yagihashi et al., 2011);
- Pro-inflammatory response. Activation of spinal microglia due to hyperglycemia, leading to an increased release of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF α) and production of oxidative stress (Zychowska et al., 2013);
- Microvascular damage and hypoxia. Alterations in blood proteins cause an increase in wall thickness of peripheral vessels. As a result, nerve ischemia leads to swelling, augmented interstitial pressure, capillary pressure, deposition of fibrin and thrombus development (Harriman, 1977; Zychowska et al., 2013). Follows a progressive nerve loss below the skin (Schreiber et al., 2015);
- Alterations in action potentials. As peripheral nerve endings are damaged, ion channels firing is altered and leads to hyperexcitability in afferent nerves, which is perceived as pain or dysesthesias by the CNS (Schreiber et al., 2015).

2.3.4 Migraine

Migraine is a “*chronic condition of recurring attacks of transient focal neurologic symptoms, headache, or both*” (Spierings, 2001, p. 943). At least 30% of adults

worldwide are reported to suffer from migraine, grossly two-thirds of them women, due to hormonal particularities (WHO, Headache Disorders, 2016). Attacks commonly result from stress or lack of sleep (Andreou & Edvinsson, 2019).

The molecular events involved in triggering attacks are still unclear. Nevertheless, headaches are thought to originate from the depolarization of sensory axons within the trigeminal ganglia (Moskowitz, 1990). It could also be explained by a vasodilation in extra-cranial circulation coupled with neurogenic inflammation and enhanced neuropeptides (substance P and calcitonin gene-related peptide, CGRP) release (Spierings, 2001). Initial ascending trigger of migraines could originate in the hypothalamus, while impairments of descending modulatory tracts may imply a susceptibility to painful headaches (Andreou & Edvinsson, 2019).

Mutations of genes involved in encoding calcium, sodium and potassium channels may explain a predisposition to migraines as they enhance calcium flux and, thus, increase the glutamate levels (Andreou & Edvinsson, 2019).

3 Cannabinoids as therapy



Cannabis Sativa (cannabis) has been used in various applications (e.g. textiles, paper, food) over the last six millennia (Zuardi, 2006). The first written evidence of medical use of the plant dates back to the first centuries of this Era; however, the *pen-ts'ao ching*³ featured treatments and cures from oral traditions that could be much older (Zuardi, 2006). Cannabis had thus long been a part of the medical armamentarium. Nonetheless, in 1961, the UN Single Convention on Narcotic Drugs classified the plant and its resin as Schedule I drugs, like other substances such as coca leaf, cocaine, fentanyl, morphine or opium (UNODC, Single Convention on Narcotic Drugs, 1961). Cannabinoids' production and consumption were prohibited in 72 countries. Since then and more recently, states and countries have decided to back out and legalize – or at least decriminalize – cannabis (e.g. California, Canada, Colorado, Mexico, the Netherlands, Nevada, Portugal, South Africa, Spain, Switzerland, Uruguay, etc.). In most countries, the move towards legalization begins with public awareness of the medical needs that cannabis can fulfill (Collins, 2018).

Indeed, the endocannabinoid system modulates homeostatic processes in the CNS and offers thus a potential therapeutic target, especially for analgesic, neuroprotective, anti-inflammatory and antibacterial purposes (Kendall & Guillermo, 2017). Both receptors were proven to be efficient anti-nociceptive agents, through modulatory pathways. It is thought that cannabis may target the affective perception of pain, through the frontal-limbic distribution of CB receptors (Bruni, et al., 2018). Their particular action in each condition mentioned above will be discussed in the translated article.

Although this following essay will primarily focus on positive advances regarding exocannabinoids' therapeutic potential, cannabis use exerts various possible adverse events. Those side effects are dose-dependent and vary between individuals. They may include euphoria, dysphoria, anxiety, depersonalization, sedation, drowsiness, distorted perception, confusion, mental clouding, memory impairment, impairment on cognitively demanding tasks, fragmentation of thoughts, psychosis, hallucinations, appetite stimulation, delusion, paranoia, hypermotility,

³ The first pharmacopoeia, featuring all known herbal medicine at the time (NLH, 2000)

lethargy, ataxia, muscle twitches, tremors, weakness, dysarthria (Brownjohn & Ashton, 2012). These possible events may explain why current guidelines list cannabis-based drugs as third- or fourth-line therapies for neuropathy (Bruni, et al., 2018).

Traduction

Le système cannabinoïde endogène : une nouvelle approche pour le traitement des douleurs inflammatoires et neuropathiques

52



Giulia Donvito¹, Sara R Nass², Jenny L Wilkerson¹, Zachary A Curry¹, Lesley D Schurman¹, Steven G Kinsey² & Aron H Lichtman¹

¹Faculté de pharmacie et de toxicologie, Faculté de médecine du Campus de Virginie, Université du Commonwealth de Virginie, Richmond, VA, USA ; ²Faculté de psychologie, Université de Virginie-Occidentale, Morgantown, WV, USA

Le développement de nouveaux médicaments pour traiter les douleurs causées par divers états pathologiques et types de lésions suscite un intérêt majeur. Puisque le système cannabinoïde endogène (ou endocannabinoïde) module les fonctions neuronales et immunitaires des cellules, toutes deux cruciales dans le processus de la douleur, les médications liées à ce système sont prometteuses comme nouveaux analgésiques. Les potentielles cibles thérapeutiques comprennent les récepteurs cannabinoïdes, de type 1 et 2, ainsi que les enzymes de biosynthèse et cataboliques des endocannabinoïdes N-arachidonoyléthanolamide et 2-arachidonoylglycérol. Plus particulièrement, les agonistes des récepteurs cannabinoïdes et les inhibiteurs des enzymes régulatrices d'endocannabinoïdes, que sont l'hydrolase des amides d'acides gras et la monoacylglycéride-lipase, produisent des effets antinociceptifs fiables. De plus, selon les observations de nombreux modèles précliniques de douleur inflammatoire et de douleur neuropathique, ils permettent également une épargne morphinique anti-nociceptive. De nouvelles études cliniques révèlent que le cannabis « médicinal » ou les médicaments à base de cannabinoïde soulagent les patients humains atteints de cancer, de sclérose en plaques, et de fibromyalgie, par exemple. Toutefois, les données cliniques doivent encore démontrer l'efficacité analgésique des inhibiteurs d'enzymes régulatrices d'endocannabinoïdes. De la même manière, les chercheurs s'interrogent quant aux potentiels effets d'épargne morphinique des pharmacothérapies ciblées du système endocannabinoïde lors du traitement de la douleur.

Ici, nous examinons les données précliniques et cliniques au sujet de diverses cibles du système endocannabinoïde comme stratégies thérapeutiques potentielles face aux douleurs inflammatoires et neuropathiques.

Neuropsychopharmacology Reviews (2018) **43**, 52-79 ; doi :10.1038/npp.2017.204 ; publié en ligne le 8 novembre 2017

1 Introduction

Les douleurs chroniques, telles que les douleurs inflammatoires ou neuropathiques, sont des symptômes au fonctionnement compliqué qui non seulement nuisent à la qualité de vie des patients, mais représentent également un coût économique élevé. Les mécanismes de la douleur pathologique sont complexes et aussi bien caractérisés par des altérations neuronales périphériques et centrales que par une activation neuro-immunitaire. Ces deux phénomènes évoluent lors de l'apparition et de la persistance de la douleur chronique. Les cellules gliales (dont les microglies, les astrocytes et les oligodendrocytes) situées au sein du système nerveux central (SNC), ainsi que les cellules de Schwann situées dans le système nerveux périphérique (SNP), modulent l'inflammation engendrée par une lésion nerveuse (Machelska & Celik, 2016). À la suite de cette lésion, l'inflammation neuronale et les mécanismes réparateurs des tissus neuraux entraînent un état d'hyperexcitabilité périphérique parmi les nocicepteurs afférents primaires. Par ailleurs, ces nocicepteurs périphériques se lient, par le biais de synapses, à des neurones dans la corne dorsale de la moelle épinière. Ces derniers subissent de profondes altérations fonctionnelles à cause de l'absence d'activité des neurones inhibiteurs. Le maintien de cette boucle d'évènements engendre une douleur continue, souvent résistante aux traitements. En effet, l'inefficacité des pharmacothérapies conventionnelles à apaiser la douleur et les effets secondaires significatifs associés à ces médicaments accessibles actuellement génèrent un manque à combler, ce qui a encouragé les efforts des scientifiques à développer de nouveaux antalgiques.

Un grand nombre de recherches précliniques démontrent l'efficacité des cannabinoïdes dans des modèles murins de douleurs inflammatoires aiguë et chronique, ainsi que de douleurs neuropathiques (Richardson, 2000). Comparativement, peu d'études publiées ont examiné les effets antinociceptifs des cannabinoïdes sur des primates non humains. Lors du test de retrait de la queue de l'eau chaude chez le singe rhésus, le cannabinoïde endogène arachidonoyl-éthanolamine (anandamide ; AEA), le principal constituant actif du cannabis Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC) et l'agoniste de synthèse hautement efficace des récepteurs cannabinoïdes WIN55,212-2 produisent des effets antinociceptifs proportionnels à leurs doses (Manning et coll., 2001 ; Vivian et coll., 1998).

D'autres études démontrent également que le THC et un autre agoniste hautement efficace des récepteurs cannabinoïdes, le CP55,940, suscitent des réactions antinociceptives chez les singes rhésus (Li et coll., 2008 ; Maguire & France, 2014, 2016).

53



Plusieurs études cliniques ont mis en évidence les effets antalgiques des cannabinoïdes pour certains états pathologiques chez l'humain, y compris les douleurs associées au diabète, à la chimiothérapie, à la sclérose en plaques, et à la fibromyalgie (Lynch & Ware, 2015 ; Whiting et coll., 2015). Cependant, les cannabinoïdes s'avèrent peu efficaces face aux douleurs aiguës (comme les douleurs dentaires, postopératoires, etc. (Stevens & Higgins, 2017)). Le principal constituant psychoactif du cannabis, le THC (Mechoulam & Gaoni, 1965), et certains autres cannabinoïdes psychoactifs naturels ou synthétiques, se lient aux récepteurs cannabinoïdes (CB₁ et CB₂) (Devane et coll., 1988 ; Matsuda et coll., 1990 ; Munro et coll., 1993). Ces récepteurs cannabinoïdes appartiennent à la superfamille des récepteurs couplés aux protéines G et sont répartis de manière hétérogène dans le SNC et le SNP. Les récepteurs CB₁ sont fortement exprimés dans les neurones présynaptiques du cerveau (Tsou et coll., 1998), de la moelle épinière (Farquhar-Smith et coll., 2000) et des ganglions de la racine dorsale (Hohmann & Herkenham, 1999 ; Sanuda-Pena et coll., 1999). En revanche, les récepteurs CB₂ sont majoritairement exprimés dans les cellules immunitaires, y compris les myéloïdes, les macrophages, les microglies, les lymphoïdes et les mastocytes (Piomelli, 2003). L'expression des récepteurs endocannabinoïdes sur divers types de cellules du SNC est illustrée à la Figure 1.

Les ligands endogènes des récepteurs cannabinoïdes les plus étudiés sont le AEA (Devane et coll., 1992) et le 2-arachidonoylglycérol (2-AG) (Mechoulam et coll., 1995 ; Sugiura et coll., 1995). Bien que plusieurs voies biosynthétiques aient été suggérées comme source de production de l'AEA, une ou plusieurs enzymes limitantes de biosynthèse doivent encore être identifiées (Blankman & Cravatt, 2013). À l'inverse, les diacylglycérol lipases (DAGL) α et β transforment les diacylglycérols en 2-AG (Bisogno et coll., 2003 ; Gao et coll., 2010 ; Tanimura et coll., 2010). L'amidohydrolase d'acides gras (FAAH, pour *Fatty Acid Amide Hydrolase*) et la monoglycéride-lipase (MAGL) hydrolysent aussitôt respectivement l'AEA (Cravatt et coll., 1996, 2001) et le 2-AG (Dinh et coll., 2002).

En plus de servir d'enzyme catabolique majeure de l'AEA, la FAAH hydrolyse d'autres lipides bioactifs, tels que la N-palmitoyléthanolamine (PEA) (Fezza et coll., 2008). Ce dernier ne se lie pas aux récepteurs cannabinoïdes mais fonctionne comme ligand endogène du récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes α (PPAR- α , pour *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*) (Lo Verme et coll., 2005). Outre son rôle de principale enzyme hydrolytique auprès du 2-AG (Dinh et coll., 2002), la MAGL est une enzyme limitante dans la production d'acide arachidonique libre dans le cerveau, le foie et les poumons ; elle est toutefois absente du tube digestif ou d'autres organes (Nomura et coll., 2011). Par conséquent, les inhibiteurs de MAGL peuvent produire des actions antinociceptives et anti-inflammatoires en augmentant le taux de 2-AG, stimulant les récepteurs cannabinoïdes, et en diminuant le taux d'acide arachidonique et de ses métabolites pro-inflammatoires. La Figure 2 propose une représentation schématique des enzymes clés régulatrices d'endocannabinoïdes.

Nous passons ici en revue les connaissances actuelles au sujet des effets antinociceptifs des cannabinoïdes mis en évidence par des études précliniques inflammatoires et neuropathiques de la douleur ainsi que par des évaluations cliniques. Notons un intérêt croissant pour les effets thérapeutiques potentiels d'un autre élément du cannabis : le cannabidiol (CBD) qui compose, approximativement à parts égales avec le THC, le médicament Sativex®. La littérature fait mention d'études précliniques sur les combinaisons de THC et de CBD ainsi que d'autres, cliniques, basées sur le Sativex® qui tentent de démontrer des effets anti-inflammatoires (Lodzki, et coll., 2003 ; Malfait et coll., 2000 ; Xiong et coll., 2012) et antinociceptifs (King et coll., 2017 ; Langford et coll., 2013 ; Lehmann et coll., 2017 ; Serpell et coll., 2014 ; Ward et coll., 2014). Néanmoins, puisque le CBD ne se lie pas aux récepteurs cannabinoïdes, cet article ne traitera pas de ce phyto-cannabinoïde en détail. Plus précisément, nous étudions ici les effets antinociceptifs avérés des agents cannabimimétiques des modèles de douleurs inflammatoires aiguës causées par la carraghénane et le lipopolysaccharide (LPS). Nous examinons également des modèles de douleurs inflammatoires de plus longues durées (notamment les inflammations chroniques dues à l'adjuvant de Freund ou l'arthrite induite par le collagène). Nous abordons également les douleurs neuropathiques associées à des lésions nerveuses, au

diabète, aux agents chimiothérapeutiques et à la migraine. La Figure 1 présente l'aperçu d'un échantillon sélectionné d'essais murins qui permettent d'évaluer le comportement nociceptif dans les modèles précliniques de douleurs inflammatoires et neuropathiques. De plus, nous traitons de l'utilité des cannabinoïdes face aux opioïdes, à savoir leur efficacité dans la réduction des doses d'opiacés, limitant ainsi les effets secondaires des deux drogues, sans pour autant atténuer l'action antinociceptive générale. Enfin, nous examinons divers essais cliniques à propos du cannabis pour des patients atteints de douleurs neuropathiques.

54

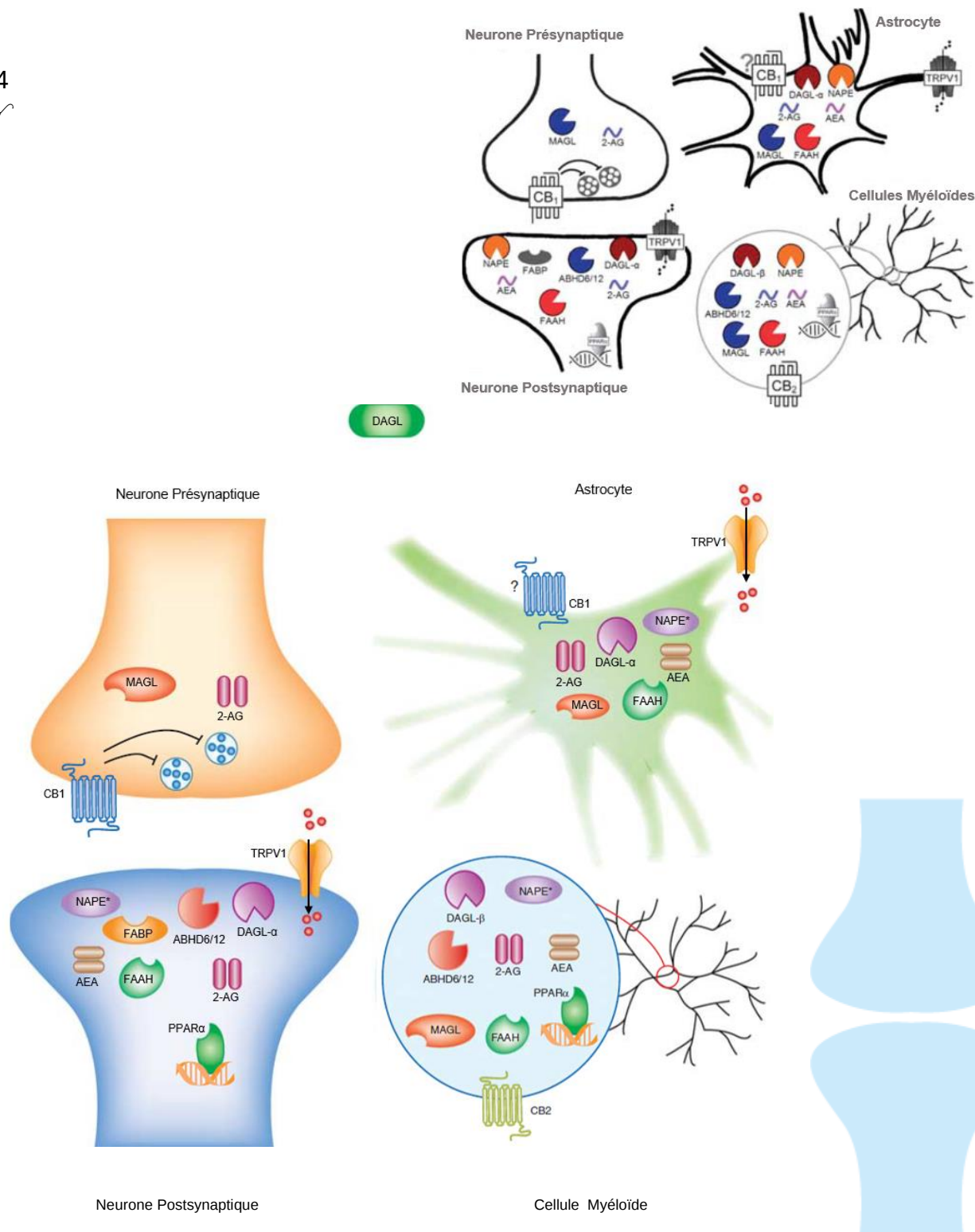


Figure 1. Localisation du système endocannabinoïde par type de cellule du SNC. Les substances agissant sur les récepteurs cannabinoïdes et les enzymes régulatrices d'endocannabinoïdes sont non seulement déterminées par la catégorie de la molécule, son efficacité, son affinité et sa puissance, mais aussi par la compartimentation cellulaire de la cible médicamenteuse. Le 2-AG, le 2-arachidonylglycérol ; l'ABHD6, l' α/β -hydrolase 6 ; l'ABHD12, l' α/β -hydrolase 12 ; l'AEA, l'anandamide ; le CB₁, le récepteur cannabinoïde 1 ; le CB₂, le récepteur cannabinoïde 2 ; la DAGL- α , la diacylglycérol lipase- α ; la DAGL- β , la diacylglycérol lipase- β ; les FABP, les protéines de liaison aux acides gras ; la FAAH, l'hydrolase des amides d'acides gras ; la MAGL, la monoglycéride-lipase ; la NAPE, la N-arachidonylphosphatidyléthanolamine ; le PPAR- α , le récepteur activé par les proliférateurs de péroxyssomes α ; le TRPV1, le canal à potentiel de récepteur transitoire de l'élément 1 de la sous-famille V. Les points d'interrogation indiquent des avis contradictoires quant à la localisation cellulaire des cibles.

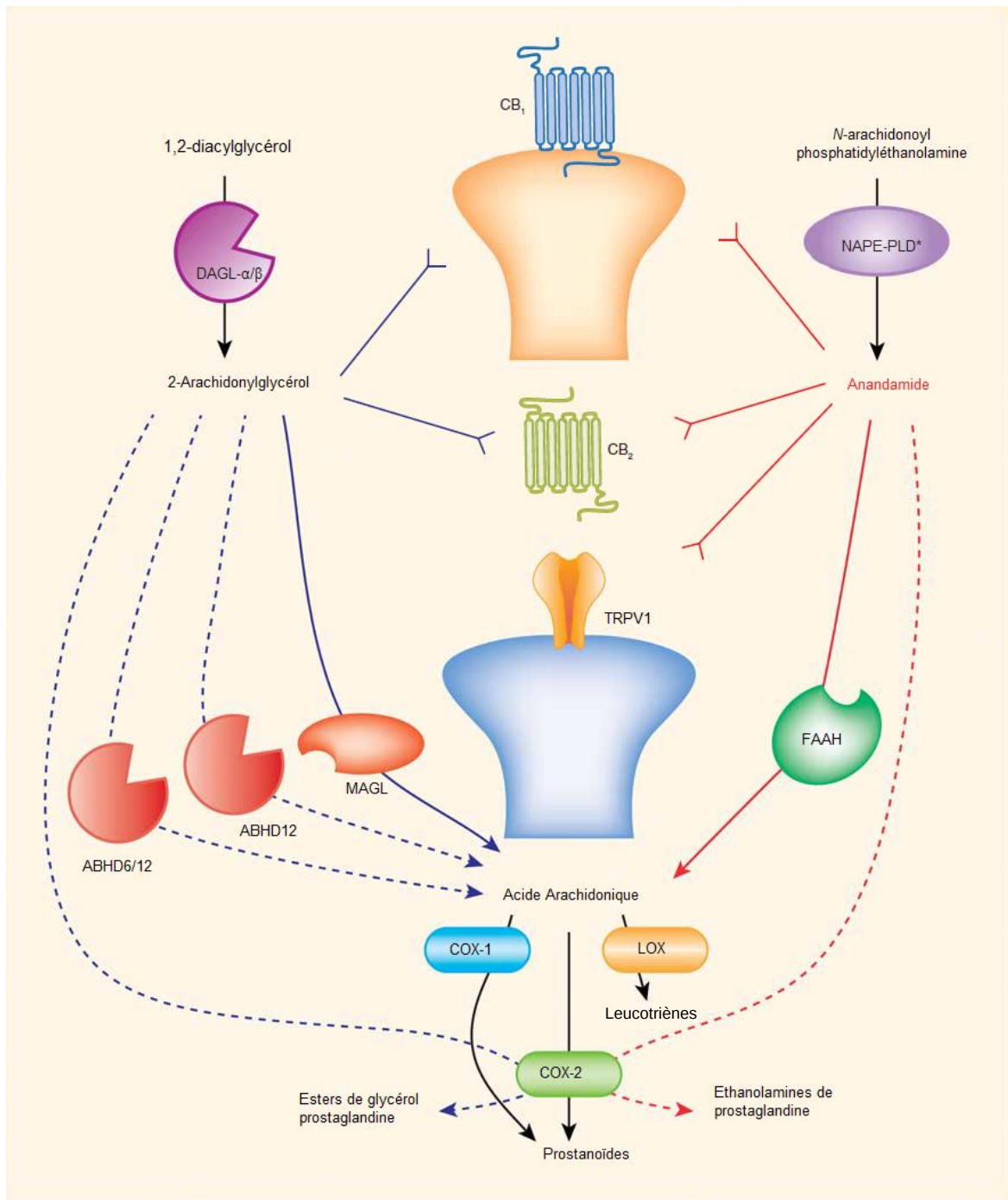


Figure 2. Régulation enzymatique des endocannabinoïdes et des cibles primaires. Des enzymes régulent, produisent et libèrent les cannabinoïdes endogènes sur demande. L'anandamide et le 2-AG se lient aux récepteurs CB₁ et CB₂ et les activent. L'anandamide se lie aussi au canal à potentiel de récepteur transitoire de l'élément 1 de la sous-famille V (TRPV1) et l'active. Les diacylglycérol lipases (DAGL) alpha et beta synthétisent le 2-arachidonoylglycérol. La phospholipase D spécifique au N-arachidonoylphosphatidylethanolamine (NAPE-PLD*) fait partie des nombreuses enzymes capables de synthétiser l'anandamide. La monoglycéride-lipase (MAGL), les alpha/beta-hydrolases (ABHD) 6 et 12 hydrolysent le 2-AG afin de créer de l'acide arachidonique. Plusieurs enzymes, dont les cyclooxygénases (COX) 1 et 2 et les lipoxygénases (LOXs), transforment l'acide arachidonique en lipides bioactifs. La COX2 transforme également l'anandamide en éthanolamines de prostaglandine et le 2-AG en esters glycériques prostaglandines. Les traits fléchés continus bleus et rouges représentent des voies de dégradation majeures pour le 2-AG et l'anandamide, respectivement. Les lignes fléchées en pointillés représentent d'autres voies de dégradation. Les flèches inversées (Y) représentent l'activation des récepteurs cibles de chaque endocannabinoïde.

53



2 Douleur inflammatoire aigüe et chronique

2.1 Effets anti-inflammatoires : analyses *in vitro*

Les agents pharmacologiques qui agissent sur diverses composantes du système endocannabinoïde remplissent un rôle anti-inflammatoire, principalement grâce à la répression de la production de cytokines, à l'inhibition de la prolifération cellulaire, et à l'induction de l'apoptose cellulaire (Nagarkatti et coll., 2009). La réaction inflammatoire face à une lésion doit être rigoureusement contrôlée pour minimiser tout dégât aux tissus sains. Ainsi, en plus des cytokines pro-inflammatoires, les cellules immunitaires activées produisent et relâchent des médiateurs anti-inflammatoires dont l'Interleukine 10 (IL-10), régulés par le système endocannabinoïde (Klein, 2005). Les endocannabinoïdes contrôlent l'inflammation par une régulation des cytokines aux différentes étapes de la réaction inflammatoire (Cabral & Griffin-Thomas, 2009). Par exemple, le THC et l'AEA inhibent les cytokines pro-inflammatoires et stimulent les cytokines anti-inflammatoires lors des réactions immunitaires, qu'elles soient innées ou acquises (Cabral & Griffin-Thomas, 2009). L'AEA freine la synthèse de monoxyde nitrique (NO) microglial grâce à la voie de la protéine kinase activée par des agents mitogènes (Eljaschewitsch et coll., 2006). Il empêche le facteur α de nécrose tumorale (TNF- α , pour *Tumor Necrosis Factor*) d'activer le facteur de transcription nucléaire kappa B (Sancho et coll., 2003). Cependant, les cannabinoïdes peuvent également augmenter la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires selon le modèle et la dose du médicament (Klein, 2005). Par exemple, le THC des études *in vitro* inhibe la synthèse de cytokines pro-inflammatoires à des concentrations nanomolaires mais stimule la synthèse de cytokines pro-inflammatoires à des concentrations micromolaires, preuve d'un effet biphasique (Berdyshev et coll., 1997).

55



Les macrophages produisent la plupart des cytokines pro-inflammatoires, principalement lors des stades précoces de la réaction immunitaire innée. Le THC et l'AEA atténuent la sécrétion d'IL-6 stimulée par le LPS, et de NO par les macrophages *in vitro* (Chang et coll., 2001). De manière similaire, lors de la réaction immunitaire adaptative, les cellules T produisent des cytokines. Le système endocannabinoïde régule l'inflammation en modifiant l'équilibre des lymphocytes T auxiliaires CD4⁺ grâce à la diminution de l'activité pro-

inflammatoire de cellules Th1 et grâce à la sollicitation de l'activité anti-inflammatoire des Th2 (Yuan et coll., 2002). Le THC empêche *Legionella pneumophila* de produire des cytokines pro-inflammatoires, des interférons gamma (IFN- γ) et des IL-12, généralement libérés des lymphocytes Th1 dans les splénocytes murins. Il y augmente aussi la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires IL-4 par les lymphocytes Th2. Des antagonistes sélectifs du récepteur CB₂, SR144528, et du récepteur CB₁, le rimonabant, annulent la répression d'IFN- γ et d'IL-12. Cette action atteste du rôle nécessaire de ces récepteurs dans la modulation des cytokines pro-inflammatoires (Klein et coll., 1985). Ces résultats suggèrent que les cannabinoïdes endogènes inhibent la production de cytokines pro-inflammatoires et stimulent celle des cytokines anti-inflammatoires tout au long de la réaction inflammatoire.

Le système endocannabinoïde influence aussi la réaction inflammatoire grâce à la répression de l'activation, de la prolifération et de la migration de cellules immunitaires, et grâce à l'activation de l'apoptose de cellules immunitaires. L'administration de l'agoniste de récepteur cannabinoïde, CP55,940, limite la migration de macrophages murins grâce à un mécanisme des récepteurs CB₁ et CB₂ dans les modèles *in vivo* et *in vitro* (Sacerdote et coll., 2000). De plus, le THC empêche indirectement l'activation de lymphocytes T auxiliaires en réprimant la présentation d'antigènes dans les macrophages (McCoy et coll., 1995).

Les cannabinoïdes empêchent également la prolifération cellulaire spécifique des lymphocytes B et T (Cabral & Griffin-Thomas, 2009 ; Klein & Cabral, 2006). Par exemple, le THC inhibe la prolifération de lymphocytes T humains stimulés par des cellules dendritiques sensibilisées aux antigènes (Yuan et coll., 2002). De manière comparable, le THC freine la prolifération de lymphocytes T spléniques murins stimulés par la concanavaline A et la prolifération de lymphocytes B stimulés par le LPS (Klein et coll., 1985). En plus d'arrêter la prolifération cellulaire, le THC déclenche l'apoptose des macrophages et lymphocytes T et B murins dans les cultures splénique et thymique primaires (McKallip et coll., 2002).

TABLEAU 1 Tests d'évaluation du comportement nociceptif chez les rats

Test	Stimulus	Description	Référence
Rétraction de la queue	Thermique, chaud	Le paramètre mesuré est la latence, en secondes, du réflexe de retrait de la queue après son exposition à un stimulus de chaleur.	D'Amour & Smith, 1941
Plaque chauffante	Thermique, chaud	Le paramètre mesuré est généralement la latence du léchage de la patte ou de la première réaction observée (un saut, par exemple) lorsque l'animal est placé sur une surface chaude (52 ou 55°C).	O'Callaghan & Holtzman, 1975
Test de l'acétone	Thermique, froid	Le paramètre mesuré est généralement le nombre ou la fréquence de retraits brusques de la patte postérieure après application d'une goutte d'acétone sur celle-ci.	Choi et coll., 1994
Test de von Frey	Mécanique	Le paramètre mesuré est généralement le seuil (g) de retrait après l'application aléatoire d'une série de monofilaments étalonnés sur les pattes postérieures pendant 3s.	Murphy et coll., 1999
Test de Randal-Selitto	Mécanique	Le paramètre mesuré est généralement le seuil (g) de retrait ou la vocalisation lorsque la patte postérieure est placée entre un élément fixe, tel qu'une surface ou une pointe émoussée, et une pointe émoussée mobile exerçant une pression contrôlée.	Randall & Selitto, 1957
Préférence de place conditionnée Aversion de place conditionnée	Motivationnel	Lors d'une phase de préconditionnement, les sujets sont placés dans une boîte composée d'un espace neutre au centre et de deux espaces de part et d'autre (aux visuels, textures et odeurs différents). Des essais de conditionnement pharmaceutique sont menés avec le médicament accessible dans un des deux espaces, ce qui permet le développement d'une association. Pendant le test, la quantité de temps passé dans l'espace avec le médicament indique une préférence. Le paramètre mesuré est le score de préférence de place (SPP).	Roux et coll., 2003
Auto-stimulation intracrânienne (ICSS)	Motivationnel	Sous l'effet de la douleur, les animaux reçoivent des cathéters intraveineux et ont la possibilité de réagir, par exemple en actionnant un levier pour se servir en médicament. Cette technique a été largement utilisée pour évaluer la tendance d'un médicament à être consommé abusivement.	Carlezon & Chartoff, 2007
Test de nidification	Comportement dépressif lié à la douleur	Le paramètre mesuré est généralement la quantité de zones dégagées dans la cage de l'animal où 6 morceaux de matériau pour construire un nid sont placés dans une période de 100 s. Le processus de nidification représente l'évaluation du comportement dépressif lié à la douleur.	Negus et coll., 2015

Les cannabinoïdes suscitent des effets antalgiques et immunomodulateurs dans le cas d'arthrite et d'autres maladies inflammatoires. Les synoviocytes fibroblastiques (FLS pour *fibroblast-like synoviocytes*), présentes dans la membrane synoviale, de patients atteints d'arthrite rhumatoïde et d'arthrose expriment les récepteurs CB₁ et CB₂ (Richardson et coll., 2008). Les deux récepteurs sont exprimés sur les chondrocytes, dans le cartilage articulaire et dans l'os sous-chondral des patients atteints d'arthrose (Dunn et coll., 2014, 2016). Dans la membrane synoviale arthritique, les récepteurs CB₂ sont exprimés sur les macrophages, les lymphocytes T CD4⁺, CD8⁺ et les lymphocytes B (Fukuda et coll., 2014). Étonnamment, le fluide synovial des patients atteints d'arthrite rhumatoïde et d'arthrose contient de l'AEA et du 2-AG, contrairement à celui des sujets témoins en bonne santé. Cette observation suggère une régulation à la hausse de ces cannabinoïdes en réponse à l'inflammation et à la dégradation du cartilage (Richardson et coll., 2008). La présence de récepteurs cannabinoïdes dans les articulations arthritiques laisse penser que le système endocannabinoïde occupe un rôle compensatoire dans la maladie. Cependant, le manque d'anticorps hautement sélectifs du récepteur CB₂ restreint l'interprétation de certaines études. C'est pourquoi le recours à de stricts témoins négatifs est crucial pour permettre la détection et la quantification correctes des cibles protéiques (Marchalant et coll., 2014).

Lorsque les tissus synoviaux sont atteints d'arthrite, les FLS sécrètent des métalloprotéases matricielles, qui détériorent la matrice extracellulaire du cartilage, ainsi que des cytokines pro-inflammatoires (Karouzakis et coll., 2006). *In vitro*, les cannabinoïdes tempèrent la sécrétion de métalloprotéases matricielles et de cytokines (Lowin et coll., 2015, 2016 ; Selvi et coll., 2008). Dans les FLS de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou d'arthrose, les agonistes synthétiques de récepteur cannabinoïde (CP55,940, WIN55,212 ou l'acide ajulémiq) ou l'AEA (Lowin et coll., 2015) atténuent la production, accélérée par le TNF- α , de cytokines pro-inflammatoires IL-6 et IL-8 et d'enzymes dégradant la matrice, les métalloprotéases matricielles-1, -3 et -9 (Johnson et coll. 2007 ; Lowin et coll., 2015, 2016 ; Selvi et coll., 2008). Les agonistes sélectifs du récepteur CB₂ HU-308 et JWH133 réduisent également les taux d'IL-6, d'IL-8 et de métalloprotéases matricielles-3 des FLS stimulés par le TNF- α ou l'IL-1 β chez les

patients atteints d'arthrite rhumatoïde et d'arthrose (Fukuda et coll., 2014 ; Gui et coll., 2014). L'antagoniste du TRPA1 A967079 entrave la baisse d'IL-6 et d'IL-8 engendrée par l'AEA. En revanche, les antagonistes des récepteurs CB₁ et CB₂ ne la bloquent pas (Lowin et coll., 2015), ce qui démontre la multiplicité des voies par lesquelles les cannabinoïdes modulent l'inflammation.

Dans les FLS atteints de polyarthrite rhumatoïde, stimulés par le TNF- α , l'AEA atténue la phosphorylation des p38 et ERK1/2, mais pas celle des c-Jun. Cette action indique une activation moindre des protéines kinases activées par des agents mitogènes (Lowin et coll., 2015). L'agoniste sélectif du récepteur CB₂ HU-308 inhibe également la phosphorylation stimulée par l'IL-1 β des protéines kinases activées par des agents mitogènes ERK1/2 et p38 dans les FLS de patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde (Gui et coll., 2014). Ces études suggèrent que les cannabinoïdes puissent réduire l'inflammation arthritique et la détérioration des cartilages grâce à la production de cytokines pro-inflammatoires et d'enzymes dégradant la matrice par les FLS de la synoviale suite à la modulation de l'activité des protéines kinases activées par des agents mitogènes ERK1/2 et p38.

Les cannabinoïdes réduiraient également la détérioration des cartilages due à l'arthrite en régulant les chondrocytes. Dans les cartilages nasaux de bovins stimulés par l'IL-1 β , les agonistes de récepteur cannabinoïde WIN-55,212-2 et HU-210 empêchent la réticulation du protéoglycane et du collagène (Mbvundula et coll., 2006). Le WIN-55,212-2 inhibe aussi la production de PGE₂, d'expression de iNOS, et l'activation du facteur nucléaire kappa B dans les chondrocytes bovins (Mbvundula et coll., 2006). De plus, l'incubation du WIN-55,212-2 seul ou en association avec l'IL-1 β restreint l'expression d'enzymes dégradant la matrice, les métalloprotéases-3 et -13 matricielles, ainsi que d'inhibiteurs tissulaires de métalloprotéases-1 et -2 matricielles dans les chondrocytes atteints d'arthrose (Dunn et coll., 2014). Le WIN-55,212-2 atténue également la production d'enzymes dégradant la matrice, l'ADAM-TS-4 (pour *A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin motifs-4*, désintégri-ne du domaine A et métalloprotéase avec des motifs thrombospondines 4) de chondrocytes stimulés ou non par IL-1 β dans le cas de l'arthrose (Kong et coll., 2016). L'antagoniste sélectif du récepteur CB₂ JTE907 inverse la limitation de la production d'ADAM-TS. En revanche, ce n'est pas le cas de l'antagoniste sélectif du récepteur CB₁ MJ15, ce qui atteste de

l'influence du CB₂ dans la production de cet effet. Considérées conjointement, ces études indiquent une détérioration moindre des cartilages grâce à l'inhibition, par les cannabinoïdes, de la sécrétion d'enzymes dégradant la matrice (soit des métalloprotéinases et des métalloprotéases matricielles avec des motifs de thrombospondine) à partir des chondrocytes.

2.2 Effets anti-inflammatoires : analyses in vivo

2.2.1 Modèles de douleur aiguë

Les cannabinoïdes ont des propriétés anti-inflammatoires et suscitent des effets antinociceptifs en inhibant les transmissions neuronales des voies de la douleur. De nombreux modèles précliniques de douleurs inflammatoires font mention de l'antinociception induite par les cannabinoïdes (Tableau 2 ; voir également l'article de Guindon & Hohmann, 2009), dont le modèle d'injection intraplantaire (c'est-à-dire à la voûte plantaire) de carraghénane extraite d'algue, et de lipopolysaccharide (LPS) endotoxinique de bactéries Gram négatif. Ces inflammogènes étrangers provoquent une réponse immunitaire naturelle de telle sorte qu'une vive antinociception et un œdème localisé apparaissent dans la patte concernée. Plusieurs tests peuvent être réalisés pour évaluer le comportement antinociceptif dans des modèles de douleur inflammatoire chez l'animal (Tableau 1). Par exemple, l'agoniste synthétique de cannabinoïde HU-210 compensent la perte de force induite par la carraghénane chez les rats (Clayton et coll., 2002 ; Elmes et coll., 2005 ; Sofia et coll., 1973). De manière similaire, l'injection intraplantaire d'une haute dose (soit 25µg) de LPS engendre une douleur et une inflammation vives et localisées, contrées par les agonistes synthétiques de cannabinoïde WIN55,212-2 et CP55,940 (Kinsey et coll., 2011a ; Naidu et coll., 2010). Ces études de la douleur inflammatoire, tout comme d'autres, ont permis d'examiner les effets hautement antinociceptifs des agonistes de récepteur cannabinoïde, des effecteurs allostériques positifs (PAM, pour *Positive Allosteric Modulator*) du récepteur CB₁, des inhibiteurs d'enzymes régulatrices d'endocannabinoïdes, et des inhibiteurs de la transmission d'endocannabinoïdes.

Les agonistes sélectifs du récepteur CB₂ représentent une stratégie prometteuse pour éviter les effets secondaires cognitifs et comportementaux indésirables d'un mélange d'agonistes des récepteurs CB₁/CB₂. Les agonistes sélectifs du récepteur

CB₂ GW405833 et JWH133 résorbent les œdèmes et rendent leur force de portée aux pattes du rat ayant reçu une injection de carraghénane (Clayton et coll., 2002 ; Elmes et coll., 2005). L'agoniste du récepteur CB₂ O-3223 réduit l'hyperalgésie et les œdèmes causés par l'injection intraplantaire de LPS. Son action est inversée par l'antagoniste du récepteur CB₂ SR144528 mais pas par le rimonabant (Kinsey et coll., 2011a).

Les PAM du récepteur CB₁ offrent une autre possibilité de bloquer la douleur inflammatoire sans effets secondaires cannabimimétiques. Par exemple, l'effecteur allostérique positif du récepteur CB₁ ZCZ011 favorise la liaison d'agonistes orthostériques du récepteur CB₁ (Ignatowska-Jankowska et coll., 2015b). Administré seul, le ZCZ011 diminue l'allodynie mécanique due à la carraghénane, mais ne suscite aucun effet anti-œdémateux, puisque ces effets sont exclusivement modérés par les récepteurs CB₂. L'absence d'effets psychomimétiques observés du ZCZ011 dans les essais tétrades ou sa non-substitution aux cannabinoïdes lors des études de discrimination suggèrent un profil d'effets secondaires moindre pour ce composé qu'avec des agonistes orthostériques du récepteur CB₁ (Ignatowska-Jankowska et coll., 2015b).

L'inhibition d'enzymes cataboliques endocannabinoïdes offre une stratégie distincte de l'action directe des agonistes cannabinoïdes. En général, l'inhibition de FAAH ou de MAGL soulage les douleurs inflammatoires aigües avec des effets secondaires cannabimimétiques restreints comparé aux agonistes à action directe des récepteurs CB₁. Par exemple, l'inhibition pharmacologique ou la délétion génétique de FAAH atténue l'inflammation causée par la carraghénane tout comme l'allodynie mécanique et l'hyperalgésie thermique (sensitivité accrue à des stimuli thermiques nocifs) (Ghosh et coll., 2013 ; Karbarz et coll., 2009 ; Lichtman et coll., 2004). Les inhibiteurs de FAAH résorbent également les œdèmes engendrés par la carraghénane, un effet géré par les récepteurs CB₂ (Hold et coll., 2005 ; Lichtman et coll., 2004). L'inhibiteur de FAAH URB597 ou la délétion génétique de FAAH atténue aussi l'hyperalgésie et les œdèmes dus au LPS (Naidu et coll., 2010). L'antagonisme des récepteurs CB₁ inverse l'effet anti-hyperalgésique de l'inhibition de FAAH dans les modèles de LPS, tandis que l'antagonisme des récepteurs CB₂ inverse l'effet anti-œdémateux (Naidu et coll., 2010). De manière comparable, l'inhibiteur de FAAH confiné à la périphérie,

l'URB937, réduit l'allodynie due à la carraghénane et l'hyperalgésie grâce à un mécanisme du CB₁. Cependant, contrairement aux inhibiteurs de FAAH diffusés dans le cerveau, les deux types de récepteurs, CB₁ et CB₂, gèrent les effets anti-œdémateux du URB937 (Clapper et coll., 2010).

TABLEAU 2 Effets antinociceptifs des cannabinoïdes dans les modèles précliniques de douleur inflammatoire aiguë

Modèle de douleur	Type	Traitement	Voie	Espèces	Mécanique	Thermique	Portance	Mécanisme d'action	Œdème	Récepteur d'œdème	Citation
Carraghénane	Agoniste	THC	p.o.	Rat	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	Réduction	S.O.	Sofia et coll., 1973
		HU210	i.p.	Rat	S.O.	S.O.	Oui	CB ₁	Réduction	CB ₁ & CB ₂	Clayton et coll., 2002, Elmes et coll., 2005
	Phytocannabinoïde	THCV	i.p.	Souris	S.O.	Plantaire	S.O.	Non-CB	Réduction	CB ₂	Bolognini et coll., 2010
	Agoniste du CB ₁	ACEA	i.pl.	Rat	von Frey	Plantaire	S.O.	CB ₁	S.O.	S.O.	Gutierrez et coll., 2007
		MAP du CB ₁	ZCZ011	i.p.	Souris	von Frey	S.O.	CB ₁	Pas de Δ	S.O.	Ignatowska-Jankowska et coll., 2015c
	Agoniste du CB ₂	GW405833	i.p.	Rat	S.O.	S.O.	Oui	CB ₂	Réduction	CB ₂	Clayton et coll., 2005
		JWH133	i.p.	Rat	S.O.	S.O.	Oui	CB ₂	Réduction	CB ₂	Elmes et coll., 2005
		AM1241	i.p.	Rat	S.O.	Plantaire	S.O.	CB ₂	Pas de Δ	S.O.	Bingham et coll., 2007 ; Nackley et coll., 2003 ; Quartilho et coll., 2003
		AM1241	i.pl.	Rat	von Frey	Plantaire	S.O.	CB ₂	S.O.	S.O.	Quartilho et coll., 2003 (plantaire seulement) ; Gutierrez et coll., 2007 ; Nackley et coll., 2003 (von Frey et plantaire)
	Agoniste inverse du CB ₂	JTE-907		Souris	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	Réduction	S.O.	Iwamura et coll., 2001
	Agoniste du CB ₂ + Agoniste du CB ₁	AM1241 + ACEA	i.pl.	Rat	S.O.	Plantaire	S.O.	S.O.	Réduction	CB ₂	Gutierrez et coll., 2007
		FAAH KO	S.O.	Souris	S.O.	Plantaire	S.O.	CB ₂	Réduction	CB ₂	Lichtman et coll., 2004 ; Wise et coll., 2008
	Inhibition de FAAH	URB597	i.p.	Souris	S.O.	Non	S.O.	S.O.	Réduction	CB ₂	Holt et coll., 2005 (œdème seulement) ; Costa et coll., 2010
		URB597	i.pl.	Rat	S.O.	S.O.	Oui	PPAR-α	Pas de Δ	S.O.	Jhaveri et coll., 2008
		URB937	i.p.	Souris	von Frey & pression	Plantaire	S.O.	CB ₁	Réduction	CB ₁ & CB ₂	Clapper et coll., 2010
		JNJ-1661010		Rat	S.O.	Plantaire	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	Karbarz et coll., 2009
	Inhibition de MAGL	PF-3845	i.p.	Souris	von Frey	S.O.	S.O.	S.O.	Réduction	S.O.	Ghosh et coll., 2013
		URB602	i.p.	Souris	S.O.	Plantaire	S.O.	CB ₂	Réduction	CB ₂	Comelli et coll., 2007
		JZL184	i.p.	Souris	von Frey	S.O.	S.O.	CB ₁ & CB ₂	Réduction	CB ₂	Ghosh et coll., 2013
		KML129	i.p.	Souris	von Frey	S.O.	S.O.	CB ₁ & CB ₂	Réduction	CB ₂	Ignatowska-Jankowska et coll., 2014
	FABP	SBF126	i.p.	Souris	S.O.	Plantaire	S.O.	S.O.	Réduction	S.O.	Kaczocha et coll., 2014
		SBF150	i.p.	Souris	S.O.	Plantaire	S.O.	S.O.	Réduction	S.O.	Kaczocha et coll., 2014
		FAPB5/7 KO	S.O.	Souris	S.O.	Plantaire	S.O.	PPAR-α & TRPV1	Réduction	S.O.	Kaczocha et coll., 2015

	Inhibition de FAAH + AINS	URB937 + Indométacine	p.o.	Souris	Pression	Plantaire	S.O.	S.O.	Réduction	S.O.	Sasso et coll., 2012
		PF-3845 + Diclofénac	i.p.	Souris	von Frey	S.O.	S.O.	CB ₁ & CB ₂	S.O.	S.O.	Grim et coll., 2014
	Inhibition de FAAH et de MAGL	PF-3845 + JZL184	i.p.	Souris	von Frey	S.O.	S.O.	CB ₁ & CB ₂	Réduction	CB ₂	Ghosh et coll., 2015
		SA-57	i.p.	Souris	von Frey	S.O.	S.O.	CB ₁ & CB ₂	Réduction	CB ₂	Wilkerson et coll., 2017
	Inhibition de FAAH + Antagonis-me de TRPV1	AA-5-HT	i.p.	Souris	Randall-Siletto ⁴	Plantaire	S.O.	CB ₁ & TRPV1	Réduction	TRPV1	Costa et coll., 2010
	Inhibition de FAAH + Antagonis-me de TRPV1	AA-5-HT	i.pl.	Souris	Non	Non	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	Costa et coll., 2010
	Inhibition de FAAH et de ESH	URB937 + TPPU	p.o.	Souris	Pression	Plantaire	S.O.	S.O.	Réduction	S.O.	Sasso et coll., 2015
LPS (forte dose)	Agoniste	WIN55212-2	i.p.	Souris	S.O.	PC	S.O.	S.O.	Réduction	S.O.	Naidu et coll., 2010
		CP55,940	i.p.	Souris	S.O.	PC	S.O.	CB ₁ & CB ₂	Réduction	CB ₂	Kinsey et coll., 2011a
	Agoniste du CB ₂	O-3223	i.p.	Souris	S.O.	PC	S.O.	CB ₂	Réduction	CB ₂	Kinsey et coll., 2011a
	Inhibition de FAAH	FAAH KO	S.O.	Souris	S.O.	PC	S.O.	CB ₁	Réduction	CB ₂	Naidu et coll., 2010
		URB597	i.p.	Souris	S.O.	PC	S.O.	CB ₁	Réduction	CB ₂	Naidu et coll., 2010
LPS (faible dose)	Inhibition de FAAH	FAAH KO	S.O.	Souris	von Frey	S.O.	S.O.	CB ₁ & CB ₂	S.O.	S.O.	Booker et coll., 2012
		URB597	i.p.	Souris	von Frey	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	Booker et coll., 2012
		OL-135	i.p.	Souris	von Frey	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	Booker et coll., 2012
		PF-3845	i.p.	Souris	von Frey	S.O.	S.O.	CB ₁ & CB ₂	S.O.	S.O.	Booker et coll., 2012
		PF-3845	i.pl.	Souris	von Frey	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	Booker et coll., 2012
	Inhibition de DAGL-β	DAGL-β KO	S.O.	Souris	von Frey	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	Wilkerson et coll., 2016a
		KT-109	i.p.	Souris	von Frey	S.O.	S.O.	Non-CB	S.O.	S.O.	Wilkerson et coll., 2016a
		KT-109	i.pl.	Souris	von Frey	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	Wilkerson et coll., 2016a
	Inhibition de ABHD6	KT-195	i.p.	Souris	von Frey	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	Wilkerson et coll., 2016a
	Agoniste	THC	i.p.	Souris	von Frey	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	Booker et coll., 2012

Abréviations : PC, plaque chauffante ; i.p., intrapéritonéale ; i.pl., intraplantaire ; S.O., sans objet ; Non-CB, non bloqué par les récepteurs CB₁ ou CB₂, p.o., orale.

⁴ NdT : « Stiletto » dans le texte

De même, l'inhibition de MAGL, l'enzyme catabolique primaire du 2-AG (Blankman et coll., 2007), atténue l'œdème aigu de la patte et la douleur inflammatoire dus à la carraghénane (Comelli et coll., 2007 ; Ghosh et coll., 2013 ; Ignatowska-Jankowska et coll., 2014). Les inhibiteurs sélectifs de MAGL JZL184 et KML129 réduisent l'allodynie mécanique causée par la carraghénane grâce aux mécanismes dépendants des récepteurs CB₁ et CB₂. Cependant, seuls les récepteurs CB₂ contrôlent les effets anti-œdémateux de ces inhibiteurs (Ghosh et coll., 2013 ; Ignatowska-Jankowska et coll., 2014). Associer une haute dose d'inhibiteur de FAAH PF-3845 avec une faible dose d'inhibiteur de MAGL JZL14 diminue l'allodynie mécanique causée par la carraghénane et résorbe l'œdème sur la patte de la souris plus efficacement que n'importe quelle autre molécule isolée (Ghosh et coll., 2015). De manière comparable, l'inhibiteur double de FAAH et de MAGL SA-57 modère l'allodynie et l'œdème causés par l'injection intraplantaire de carraghénane (Wilkerson et coll., 2017). Les antagonistes d'un des deux récepteurs CB₁ et CB₂ peuvent inverser les effets anti-allodyniques de l'inhibition combinée de FAAH et de MAGL, alors que seuls les antagonistes du récepteur CB₂ peuvent inverser les effets anti-œdémateux de cette double inhibition.

L'inhibition de FAAH a aussi été associée à d'autres analgésiques, non-cannabinoïdes, pour atténuer l'œdème et la douleur dans le modèle de la carraghénane. Par exemple, l'AA-5-HT, à la fois antagoniste inhibiteur de FAAH et antagoniste du canal à potentiel de récepteur transitoire de l'élément 1 de la sous-famille V (TRPV1), atténue l'hyperalgésie thermique et mécanique aussi bien que l'œdème produit par l'injection intraplantaire de la carraghénane (Costa et coll., 2010). Les acides gras époxydés, métabolisés par l'enzyme de l'époxyde hydrolase soluble, produisent des effets anti-inflammatoires et antinociceptifs. L'administration combinée de l'inhibiteur de FAAH au périphérique restreint URB937 et de l'inhibiteur de l'époxyde hydrolase TPPU diminue, en synergie, l'hyperalgésie mécanique et thermique causée par la carraghénane ainsi que l'œdème de la patte (Sasso et coll., 2015). Similairement, l'instillation double de URB937 et d'indométacine, un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) atténue l'hyperalgésie, l'allodynie et l'œdème causés par l'injection intraplantaire de la carraghénane (Sasso et coll., 2012). L'allodynie mécanique provoquée par cette injection est

également réduite par l'administration concomitante de l'inhibiteur de FAAH PF-3845 et de l'AINS diclofénac (Grim et coll., 2014). Le SR144528 ou le rimonabant obstrue l'effet anti-allodynique, preuve que les deux récepteurs cannabinoïdes contrôlent l'effet antinociceptif (Grim et coll., 2014).

Les protéines de liaison aux acides gras (FABP, pour *Fatty Acid-Binding Protein*) assument le transport intracellulaire des endocannabinoïdes, de la membrane cellulaire au réticulum endoplasmique, pour qu'ils soient hydrolysés (Kaczocha et coll., 2009). Les inhibiteurs de FABP SBF126 et SBF150 résorbent l'œdème aigu de la patte et apaisent l'hyperalgésie thermique générés par la carraghénane (Kaczocha et coll., 2014). De manière similaire, la délétion génétique des FABP5 et FABP7 atténue l'hyperalgésie thermique et l'œdème occasionnés par l'injection de carraghénane (Kaczocha et coll., 2015). Les récepteurs PPAR- α et TRPV1 contrôlent les phénotypes anti-hyperalgésiques des souris FABP5 (– / –) et des souris FABP7 (– / –). Ces données suggèrent qu'une non-détérioration des endocannabinoïdes par l'inhibition de leurs enzymes cataboliques ou de leurs FABP, soulage la douleur inflammatoire aigüe.

L'administration localisée d'une faible dose de LPS (soit 2,5 μ g) suscite une allodynie tactile, atténuée par l'inhibition des FAAH sans causer d'œdème à la patte (Booker et coll., 2012). La délétion génétique des FAAH réduit aussi l'allodynie mécanique générée par une faible dose de LPS. Cependant, cet effet anti-allodynique, contrôlé par les deux récepteurs CB₁ et CB₂, ne se manifeste pas chez les souris dont les FAAH ne sont exprimés que dans les tissus nerveux (Booker et coll., 2012). L'administration intraplantaire de PF-3845 réduit également l'allodynie causée par le LPS (Booker et coll., 2012). Néanmoins, l'inhibition de ABHD6, une enzyme mineure dans la détérioration du 2-AG (Blankman et coll., 2007), n'influe pas sur l'allodynie provoquée par le LPS (Wilkerson et coll., 2016a).

L'obstruction de la DAGL- β , une enzyme de biosynthèse du 2-AG, produit également de l'antinociception dans les modèles de douleur inflammatoire due au LPS. L'administration systémique ou localisée de l'inhibiteur de DAGL- β KT-109 réprime l'allodynie mécanique induite par l'injection intraplantaire de LPS à faible dose (Wilkerson et coll., 2016a). De plus, les souris DAGL- β (– / –) présentent un phénotype antinociceptif dans ce modèle. Les effets antinociceptifs générés par

l'inhibition pharmacologique ou la délétion génétique de la DAGL- β proviennent potentiellement d'une production restreinte de métabolites pro-inflammatoires d'acide arachidonique dans les macrophages. Plus précisément, la DAGL- β est largement exprimé dans les macrophages, et son obstruction mène à des taux réduits de 2-AG, d'acide arachidonique et d'une variété de métabolites d'acide arachidonique et de cytokines pro-inflammatoires dans ces cellules (Hsu et coll., 2012). Mais surtout, l'inhibition de DAGL- β empêche également la production de médiateurs pro-inflammatoires due au LPS (Hsu et coll., 2012). Par conséquent, d'une part, l'augmentation du taux de 2-AG provoquée par l'inhibition de MAGL réduit la nociception induite par le LPS grâce à un mécanisme d'action du récepteur cannabinoïde. D'autre part, la baisse du taux de 2-AG dans les tissus périphériques (et potentiellement dans les macrophages) causée par l'inhibition de DAGL- β réduit la nociception induite par le LPS en paralysant la réaction immunitaire innée.

2.2.2 Modèles de douleur chronique

Contrairement à la carraghénane et au LPS, sources de douleurs inflammatoires pendant quelques heures à quelques jours seulement, d'autres modèles de douleur inflammatoire suscitent des comportements nociceptifs qui peuvent persister jusqu'à plusieurs semaines. Parmi les modèles de douleur inflammatoire de longue durée bien définie, nous trouvons le modèle de l'adjuvant complet de Freund (ACF) qui induit une nociception et un gonflement de la patte, le modèle de l'arthrose générée par l'injection intra-articulaire de mono-iodo-acétate de sodium (MIA) et le modèle de l'arthrite induite par le collagène (CIA, pour *collagen-induced arthritis*), un modèle murin bien distinct d'arthrite inflammatoire. Ces modèles de douleur inflammatoire chronique mènent à une variété d'altérations du système endocannabinoïde. De plus, un large éventail d'agents cannabimimétiques produisent de l'antinociception dans les modèles de douleurs inflammatoires ACF et CIA (tableau 3), tout comme dans les modèles d'arthrose (tableau 4).

L'administration d'ACF dans un coussinet provoque l'activation des récepteurs CB₂, mais pas de l'ARNm du récepteur CB₂ dans les ganglions rachidiens ou dans les tissus ipsilatéraux de la patte des rats. Cette observation suggère que les récepteurs font partie intégrante de la modulation endocannabinoïde de la douleur inflammatoire chronique (Hsieh et coll., 2011). L'administration aigüe d'agonistes



du récepteur CB₂ réduit l'hyperalgésie mécanique et thermique induite par l'ACF (Hsieh et coll., 2011 ; Valenzano et coll., 2005 ; Yao et coll., 2008, 2009). Par ailleurs, l'administration intraplantaire de l'agoniste du récepteur CB₂ JWH015 apaise l'allodynie et l'hyperalgésie induite par l'injection d'ACF (Negrete et coll., 2011). Contre toute attente, les récepteurs CB₂ et les récepteurs opioïdes μ (MOR, pour *μ opioid receptors*) modèrent les effets antinociceptifs de cette molécule. L'observation selon laquelle l'ACF suscite l'expression accrue de ces récepteurs dans la patte et dans les ganglions rachidiens pourrait expliquer la mobilisation des MOR (Negrete et coll., 2011). L'administration par voie systémique ou intrathécale de NMP-181, agoniste du récepteur CB₂ et inhibiteur du canal de type T, atténue également l'hyperalgésie mécanique induite par l'ACF (Gadotti et coll., 2013). D'autres études ont indiqué la capacité de l'agoniste du récepteur CB₂ GW405833 à produire des effets antinociceptifs grâce au mécanisme d'action du récepteur CB₁, alors que les récepteurs CB₂ étaient accessoires (Li et coll., 2017). Généralement, les agonistes sélectifs du récepteur CB₂ ont une faible affinité pour les récepteurs CB₁ et, quand administrés in vivo, surtout à de fortes doses, ils peuvent se lier aux deux sortes de récepteurs. Par conséquent, les chercheurs se servant d'agonistes sélectifs du récepteur CB₂ doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils s'assurent de l'incidence des récepteurs CB₁ sur les effets observés.

Bien que l'ACF génère une activation des récepteurs CB₂, la stimulation des récepteurs CB₁ atténue également la douleur inflammatoire chronique. L'administration localisée d'ACPA, agoniste du récepteur CB₁, atténue l'hyperalgésie mécanique induite par l'ACF (Auh et coll., 2016). L'association d'ACPA et de DAMGO, agoniste du MOR, réduit l'hyperalgésie induite par l'ACF. Cependant, des analyses isoblographiques ont démontré l'infra-additivité de l'interaction, c'est-à-dire que l'association est moins efficace que les substances administrées seules (Auh et coll., 2016).

Inhibition de FAAH	URB597	i.p.	Rat	von Frey	Plantaire	CB ₁ & CB ₂	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	Jayamanne et coll., 2006
	PF-3845	p.o.	Rat	von Frey	S.O.	CB ₁ & CB ₂	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	Ahn et coll., 2009
	PF-04457845	p.o.	Rat	von Frey	S.O.	CB ₁ & CB ₂	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	Ahn et coll., 2011
	URB-937	p.o.	Souris	Pression	Plantaire	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	Sasso et coll., 2012
Cibles multiples	AM404	s.c.	Rat	Randall- Selitto	Plantaire	CB ₁	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	La Rana et coll., 2008
Agoniste des CB ₁ +MOR	ACPA + DAMGO	i.pl.	Rat	Randall- Selitto ; limite par antagonism e	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	Auh et coll., 2016
Agoniste du CB ₂ + inhibition de canaux de type T	NMP-181	i.p. & intrathé cale (i.t.)	Souris	DPA	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	Gadotti et coll., 2013
Agoniste du CB ₂ + inhibition de canaux de type T	NMP-181	i.p. & i.t.	Souris	DPA	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	Gadotti et coll., 2013
Inhibition de FAAH & MAGL	JZL195	s.c.	Souris	von Frey	Plantaire	CB ₁ & CB ₂	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	Anderson et coll., 2014

Abréviations : AIA, arthrite induite par adjuvant ; PC, plaque chauffante ; i.p., intrapéritonéale ; i.pl., intraplantaire ; i.t., intrathécale ; p.o., orale ; MOR, récepteur opioïde μ ; S.O., sans objet ; s.c., sous-cutanée.

TABLEAU 4 Effets antinociceptifs des cannabinoïdes dans les modèles précliniques de douleur inflammatoire aigüe

62



Modèle de douleur	Type	Traitement	Voie	Espèces	Mécanisme	Mécanisme d'action	Portance	Récepteur ST ⁵	Force de préhension	Lésion articulaire	Références
MIA	Agoniste du CB ₂	A-796260	i.p.	Rat	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	Oui	S.O.	Yao et coll., 2008
		JWH133	s.c.	Rat	von Frey	S.O.	Oui	S.O.	S.O.	S.O.	Burston et coll., 2013
	Agoniste du CB ₂	CB ₂ KO	S.O.	Souris	von Frey, augmenté	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	Pas de Δ	La Porta et coll., 2013
	Surexpression de CB ₂	CB ₂ xP	S.O.	Souris	von Frey	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	Pas de Δ	La porta et coll., 2013
	Antagoniste du CB ₁	CB1 KO	S.O.	Souris	von Frey, pas de Δ	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	Pas de Δ	La porta et coll., 2013
	Inhibition de FAAH	URB597	s.c.	Rat	S.O.	S.O.	Oui	CB ₁	S.O.	S.O.	Schuelert et coll., 2011
		URB597	i.p.	Rat	MAP	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	Malek et coll., 2016
		PF-04457845	p.o.	Rat	Randall-Selitto	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	Ahn et coll., 2011
	Inhibition de MAGL	MJN110	i.p.	Rat	von Frey	CB ₁ & CB ₂	Oui	CB ₂	S.O.	Pas de Δ	Burston et coll., 2016
	Inhibition de FAAH + Antagonisme de TRPV1	OMDM-198	i.p.	Rat	MAP	CB ₁ & TRPV1	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	Malek et coll., 2016
DMM	Agoniste du CB ₂	HU-308	S.O.	Souris	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	Réduction	Sophocleous et coll., 2015
	Antagoniste du CB ₂	CB ₂ KO	S.O.	Souris	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	Augmentation	Sophocleous et coll., 2015
Arthrose spontanée liée à l'âge	Antagoniste du CB ₂	CB ₂ KO	S.O.	Souris	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	S.O.	Augmentation	Sophocleous et coll., 2015

Abréviations : xP, surexpression ; i.p., intrapéritonéale ; s.c., sous-cutanée ; p.o., orale ; pas de Δ, pas de changement ; S.O., sans objet.

⁵ NdT : Sang total

62



Comme démontré dans les études basées sur des modèles de douleur inflammatoire aigüe, l'inhibition d'enzymes cataboliques endocannabinoïdes réduit également la douleur inflammatoire chronique. Par exemple, l'inhibition de FAAH atténue la douleur mécaniquement induite dans le modèle de la douleur inflammatoire causée par l'ACF (Ahn et coll., 2009, 2011 ; Jayamanne et coll., 2006 ; Sasso et coll., 2012). Les récepteurs CB₁ et CB₂ influencent ces effets anti-allodyniques. Le JZL195, inhibiteur à la fois de FAAH et de MAGL, atténue l'allodynie mécanique et l'hyperalgésie thermique induites par l'injection de ACF (Anderson et coll., 2014). L'antagoniste du récepteur CB₁ AM251 inverse complètement ces effets antinociceptifs, alors que l'antagoniste du récepteur CB₂ AM630 les inverse partiellement (Anderson et coll., 2014).

L'administration de CBD, ou de ses analogues synthétiques, atténue les signes cliniques d'arthrite et de lésion articulaire, tout en ayant un effet immunosuppresseur dans le cas de l'arthrite induite par le collagène (Haj et coll., 2015 ; Malfait et coll., 2000 ; Sumariwalla et coll., 2004). Les agonistes sélectifs du récepteur CB₂ JWH133 et HU-308 atténuent l'enflure des pattes, la dégradation du cartilage et l'érosion osseuse chez les souris atteintes de CIA (Fukuda et coll., 2014 ; Gui et coll., 2015). Les effets anti-inflammatoire et analgésique de l'inhibition de FAAH ont été le sujet d'études dans le cadre du modèle de CIA. Des souris de type sauvage sous URB597 ou des souris FAAH (– / –) atteintes de CIA présentent de l'hyperalgésie thermique réduite lors des tests de la plaque chauffante et de l'immersion de la queue. De plus, l'inhibition chronique de la FAAH atténue l'enflure des pattes (Kinsey et coll., 2011b ; Lowin et coll., 2015) et la destruction des articulations (Kinsey et coll., 2011b) induites par la CIA.

L'arthrose est une forme très courante d'arthrite caractérisée par la synovite, et par la dégénérescence des cartilages articulaires et de l'os sous-chondral au niveau des articulations des mains, des genoux, des hanches et de la colonne vertébrale (Goldring & Goldring, 2007). Le MIA provoque la mort de chondrocytes, la dégradation de cartilages et la nociception chronique (Burstion et coll., 2013). Cette douleur et les dégâts articulaires apparaissent de manière ipsilatérale, et non controlatérale, au site d'injection. L'administration de MIA dans l'articulation du

genou génère l'activation de l'ARNm des récepteurs CB₂ et CB₁ dans la moelle épinière ipsilatérale murine. Cette action suggère des modifications compensatoires des récepteurs dans ce modèle d'arthrose et peut représenter des cibles potentielles pour le développement de nouveaux traitements contre cette affection (Burston et coll., 2013 ; Malek et coll., 2015).

Après l'administration de MIA, les souris CB₂ (– / –) présentent de l'allodynie mécanique accrue par rapport au reste de la portée de type sauvage (La Porta et coll., 2013). Curieusement, les souris CB₂ (– / –) présentent également une allodynie dans la patte controlatérale sous les effets du MIA. Cette réaction d'allodynie bilatérale augmentée apparaîtrait aussi chez les souris CB₂ (– / –) souffrant de lésion au niveau du nerf sciatique. Par conséquent, la réponse en miroir n'est pas spécifique au modèle du MIA (Racz et coll., 2008). En comparaison, les réactions d'allodynie dans les pattes ipsilatérale et controlatérale dues au MIA chez les souris CB₁ (– / –) ne diffèrent pas. Les récepteurs CB₂ modèrent donc le développement de l'allodynie dans le cas de l'arthrose (La Porta et coll., 2013).

Les souris avec des récepteurs CB₂ surexprimés (CB₂ xP), présentent un phénotype d'allodynie mécanique induite par le MIA atténué (La Porta et coll., 2013). De plus, l'agoniste du récepteur CB₂ JWH133 réduit l'allodynie induite par le MIA et rétablit une capacité de mise en charge des articulations arthritiques (Burston et coll., 2013). L'injection intrathécale de JWH133 limite également l'activité des neurones à large plage dynamique après l'injection de MIA. L'activation des récepteurs CB₂ dans la moelle épinière peut donc atténuer l'allodynie induite par le MIA (Burston et coll., 2013).

La déstabilisation du ménisque médial (DMM) peut également modéliser l'arthrose chez des souris par la section chirurgicale d'un ligament de l'articulation. L'agoniste du récepteur CB₂ HU308 limite les dommages articulaires dans le modèle d'arthrose de DMM, alors que les souris CB₂ (– / –) ont développé davantage de lésions articulaires que les souris de type sauvage (Sophocleous et coll., 2015). En revanche, le nombre de lésions articulaires ne varie pas entre les souris CB₂ (– / –), CB₂ xP et CB₁ (– / –) atteintes d'arthrite induite par le MIA et des souris de type sauvage (La Porta et coll., 2013). Ces résultats contradictoires peuvent être

attribués aux progressions variées de la détérioration articulaire dans les différents modèles.

L'inhibition des principales enzymes cataboliques endocannabinoïdes atténue également la douleur dans un modèle murin d'arthrose. L'inhibiteur de FAAH URB597 réduit l'hyperalgésie mécanique induite par le MIA et rétablit la capacité de mise en charge du membre arthritique (Malek et coll., 2015 ; Schuelert et coll., 2011). L'OMDM-198, à la fois inhibiteur de FAAH et antagoniste du TRPV1, atténue l'hyperalgésie mécanique causée par l'injection du MIA (Malek et coll., 2015). De plus, l'administration du MIA provoque l'activation des ARNm de la FAAH et des TRPV1 dans la moelle épinière ipsilatérale (Malek et coll., 2015). L'inhibiteur de MAGL MJN110 atténue également l'allodynie mécanique et rétablit la capacité de mise en charge du membre affecté par le MIA. Un mécanisme d'action du récepteur CB₂ modère les effets contre l'allodynie du MJN110, alors que les récepteurs CB₁ ne les influent pas. Néanmoins, l'antagoniste du récepteur CB₂ SRI44528 n'entrave que partiellement la capacité de mise en charge, mais le rimonabant la bloque complètement, ce qui montre une différence de mécanisme du récepteur (Burstion et coll., 2016).

Deux avertissements méritent d'être pris en compte quant aux modèles précliniques de douleur inflammatoire, à savoir que les traitements anti-inflammatoires, y compris la manipulation du système endocannabinoïde, sont souvent (1) administrés avant l'induction de l'inflammation et, donc, entravent le développement de l'inflammation, et sont (2) administrés à plusieurs reprises pendant quelques jours (c'est-à-dire de façon subaigüe). De plus, la manipulation aigüe du système endocannabinoïde réduit généralement les mesures de la douleur par les récepteurs CB₁. Ces limites expérimentales doivent être prises en compte lors de l'application de résultats d'études précliniques à un cadre clinique.

3 Douleur neuropathique

La douleur neuropathique est un symptôme grave, chronique et invalidant, associé à une lésion nerveuse (par exemple, des dégâts structuraux, nutritionnels, toxiques, infectieux ou auto-immuns) qui implique, à sa suite, des lésions au SNC ou au SNP. La douleur neuropathique se manifeste souvent par une brûlure spontanée, des picotements, ou des élancements. Ces sensations peuvent s'amplifier du fait de stimuli mécaniques et thermiques nocifs (pression, chaleur, froideur) et inoffensifs (toucher, températures tièdes et fraîches) (Jensen & Finnerup, 2014). La physiopathologie de la douleur neuropathique est complexe et comprend des altérations fonctionnelles du SNC et du SNP (Cohen & Mao, 2014) en plus d'interactions neuro-immunes (Austin & Moalem-Taylor, 2010).

La corne dorsale de la moelle épinière reçoit des informations sensorielles nocives des fibres A δ primaires afférentes (c'est-à-dire des afférents myélinisés au diamètre moyen qui transmettent des sensations de douleur aiguë, localisée et vive) et des fibres C (c'est-à-dire des afférents non myélinisés au petit diamètre qui transmettent de manière approximative des sensations en différé de douleurs localisées) (Braz et coll., 2014). Les fibres primaires afférentes myélinisées A β qui ont le plus grand diamètre transmettent des stimuli mécaniques inoffensifs (comme un toucher léger) et ont leurs terminaux sur les subdivisions lamellaires profondes de la corne dorsale. Elles ciblent essentiellement les interneurons excitateurs et inhibiteurs. D'autre part, les lames superficielles de la corne dorsale compte beaucoup de terminaux de fibres C et A δ qui activent les neurones de projection et les interneurons excitateurs. En temps normal, les fibres A β n'activent pas les neurones de projection nociceptifs et ne transmettent pas la douleur puisque les interneurons inhibiteurs empêchent fortement sa signalisation. Néanmoins, lors de dérèglements pathologiques (soit une inflammation périphérique ou une lésion nerveuse périphérique, LNP), une douleur neuropathique peut se déclarer. Les lésions nerveuses provoquent une hyperexcitabilité des neurones. Dès lors, le réseau neuronal subit des altérations fonctionnelles telles qu'une perte fonctionnelle des neurones inhibiteurs dans la corne dorsale. Ces dégradations résultent ensuite en une douleur neuropathique (Prescott et coll., 2014 ; Todd, 2010). De plus, les cellules gliales (des cellules de l'immunité innée du SNC), comme les microglies ou

les astrocytes, contribuent à la douleur neuropathique en altérant l'inflammation et l'émission de signaux des glutamates (Scholz & Woolf, 2007).

Malgré des progrès réalisés récemment, la conception mécanique actuelle de l'hypersensibilité à la douleur causée par une lésion nerveuse reste limitée. Les antidouleurs traditionnels s'avèrent généralement peu efficaces face aux douleurs neuropathiques (Guirguis-Blake & Kelly, 2007). La conception de nouveaux analgésiques performants se fait donc urgente. Aussi, les modèles d'animaux de laboratoire qui reproduisent précisément les aspects clés de la douleur cliniquement rapportée, sont nécessaires pour mettre à l'essai les thérapies candidates. L'analyse du comportement en cas de douleur neuropathique chez les rongeurs est essentielle pour valider les modèles de douleur et les nouveaux analgésiques. Bien qu'un grand nombre de modèles de nociception chez des animaux de laboratoire (Tableau 1) concernent des procédures expérimentales sur les douleurs neuropathiques et inflammatoires, ces essais ne peuvent généralement pas refléter dans son entièreté la complexité des symptômes et des comorbidités cliniques. Toutefois, les évaluations de la douleur dans ces modèles fournissent de précieux outils dans la compréhension mécanique des syndromes de douleur neuropathique et restent une étape fondamentale dans le processus de découverte de nouveaux médicaments analgésiques.

De nombreuses études précliniques ont recouru à des modèles d'animaux de laboratoire pour analyser les cannabinoïdes dans les modèles de douleur neuropathique. Les résultats de ces études soulignent les rôles importants potentiels joués par le système endocannabinoïde dans la pathophysiologie de la douleur neuropathique, et mettent en évidence les cibles thérapeutiques possibles pour traiter ces pathologies (Tableaux 1 et 2). Le recours à des approches génétiques et pharmacologiques complémentaires a permis de mettre en lumière des éléments distincts du système endocannabinoïde (à savoir les récepteurs et les enzymes régulatrices d'endocannabinoïdes) comme des cibles prometteuses de traitement de la douleur neuropathique (Tableau 5 ; pour plus d'information, Guindon & Hohmann, 2009 ; Rahn & Hohmann, 2009). Le rôle tonique du récepteur CB₁ dans la nociception reste à être établi. Il convient cependant de noter que les souris CB₁ (– / –) ne présentent pas de nociception altérée apparente (Nadal et coll.,

2013), mais plutôt, du fait de la douleur, passent davantage de temps dans la zone d'ombre du test de préférence lumière/obscurité, et passent moins de temps et parcourent moins de distance dans la partie ouverte du labyrinthe en zéro. De plus, les souris CB₁ (– / –) présentent une moindre préférence au saccharose et une réduction de l'activité dans leur cage (Rácz et coll., 2015). Étonnamment, la suppression de récepteurs CB₁ sélectifs dans les nocicepteurs périphériques cause davantage de comportements nociceptifs tout comme des effets antinociceptifs moindres des agonistes des récepteurs cannabinoïdes. Ceci suggère l'importance du rôle joué par les récepteurs CB₁ périphériques dans le cadre de la douleur neuropathique (Agarwal et coll., 2007).

La suppression de récepteurs CB₂ génère également des effets variables sur la douleur neuropathique. Les souris CB₂ (– / –) présentent une exacerbation de la douleur alors que la surexpression de CB₂ dans le SNC atténue la douleur neuropathique (Racz et coll., 2008). Néanmoins, d'autres études avec des souris knock-out ou des inhibiteurs sélectifs de récepteur CB₁ ou CB₂ ne révèlent aucune altération du comportement nociceptif dans les modèles de douleur neuropathique (Kinsey et coll., 2009, 2010), quoique des effets de plafonnement et d'autres différences méthodologiques entre études aient pu empêcher la détection d'une amélioration du comportement nociceptif. Les agonistes des récepteurs CB₁ et CB₂ produisent des effets antinociceptifs dans les modèles d'animaux de laboratoire en ce qui concerne la douleur neuropathique (Nadal et coll., 2013). D'autre part, le développement et l'expression de la douleur neuropathique n'ont subi aucun changement chez les souris FAAH ou MAGL (– / –) (Nadal et coll., 2013 ; Schlosburg et coll., 2010).

La section suivante décrit les modèles de douleur neuropathique généralement utilisés : la lésion par constriction chronique (CCI, pour *chronic constriction injury*) du nerf sciatique, la neuropathie diabétique induite par streptozotocine (STZ), la neuropathie chimio-induite, et la céphalée migraineuse. De plus, nous abordons des études à propos des effets antinociceptifs de diverses manipulations pharmacologiques du système endocannabinoïde dans ces modèles.

TABLEAU 5 Effets antinociceptifs des cannabinoïdes dans les modèles précliniques de douleur neuropathique

Modalité du stimulus anti-allodynie/anti-hyperalgésie						Implication du récepteur (Oui/Non)		Référence(s)
Cible	Substance	Espèces	Mécanique	Thermique/Chaleur	Froid	CB ₁	CB ₂	
Section d'un nerf rachidien								
CB ₁ & CB ₂	CP55,940	Souris, rat	+			O/N	O/N	Saint et coll., 2009 ; Scott et coll., 2004
	WIN	Rat	+	+	+	O	N	Bridges et coll., 2001 ; LaBuda & Little, 2005 ; Leichsenring et coll., 2009 ; Yu et coll., 2010
CB ₂	AM1241	Souris	+	+		N	O	Beltramo et coll., 2006 ; Hsieh et coll., 2011 ; Ibrahim et coll., 2003
	GW405833	Rat	+					Leichsenring et coll., 2009
FAAH	URB597	Rat	+					de Novellis et coll., 2011
Section partielle du nerf sciatique (LPNS)								
CB ₁ & CB ₂	AEA	Souris, rat	+	+		O	N	Desroches et coll., 2014b ; Helyes et coll., 2003
	CP55,940	Rat	+					Fox et coll., 2001
	HU-210	Rat	+			O	O	Fox et coll., 2001 ; Jayamanne et coll., 2006 ; Mitchel et coll., 2005 ; Vuong et coll., 2008
	WIN	Souris, rat	+	+	+	O/N	O/N	Desroches et coll., 2014 ; Fox et coll., 2001 ; Guindon et coll., 2007 ; Gunduz et coll., 2011 ; Lever et coll., 2007
CB ₂	GW405833	Souris, rat	+			O	N	Li et coll., 2017 ; Valenzano et coll., 2005 ; Whiteside et coll., 2005
	JWH133	Souris	+				O	Klauke et coll., 2014 ; Yamamoto et coll., 2008
FAAH	URB597	Souris, rat	+	+		O	N	Desroches et coll., 2008, 2014b
PPARα	PEA	Rat	+				O	Helyes et coll., 2003
Lésion par constriction chronique (CCI)								
CB ₁ & CB ₂	AEA	Rat	+	+	+	O		Starowicz et coll., 2012
	CP55,940	Souris, rat	+	+		O	N	Kinsey et coll., 2011a ; De Vry et coll., 2004
	WIN	Souris, rat	+	+	+	O	O/N	Adamson et coll., 2016 ; Brownjohn & Ashton, 2012 ; Costa et coll., 2004 ; Hama & Urban, 2004 ; Herzberg et coll., 1997 ; Kazantzis et coll., 2016 ; Lim et coll., 2003 ; Linsell et coll., 2015 ; Liu & Walker, 2006 ; Pascual et coll., 2005 ; La Rana et coll., 2008
	THC	Souris, rat	+	+	+	O		Kinsey et coll., 2013 ; Mao et coll., 2000 ; De Vry et coll., 2004 ; Xie et coll., 2016
CB ₂	AM1241	Rat	+					Wilkerson et coll., 2012b
	AM1710	Rat	+					Wilkerson et coll., 2012a
	GW405833	Rat	+					Brownjohn & Ashton, 2012 ; Hu et coll., 2009
	JWH-015	Souris	+	+	+		O	Hervera et coll., 2010
FAAH	PF-3845	Souris, rat	+		+	O	O	Ghosh et coll., 2015 ; Grim et coll., 2014 ; Kinsey et coll., 2010 ; Malek et coll., 2016 ; Schlosburg et coll., 2010
	URB597	Souris, rat	+	+	+	O/N	O/N	Adamson Barnes et coll., 2016 ; Caprioli et coll., 2012 ; Kinsey et coll., 2009 ; Russo et coll., 2007 ; Starowicz et coll., 2012, 2013 ; Toniolo et coll., 2014
	URB597	Souris	+	+		O	N	Clapper et coll., 2010 ; Sasso et coll., 2012

MAGL	JZL184	Souris, rat	+	+	+	O	O/N	Adamson Barnes et coll., 2016 ; Crowe et coll., 2015 ; Ghosh et coll., 2015 ; Ignatowska-Jankowska et coll., 2015a ; Kinsey et coll., 2009, 2010, 2013 ; Schlosburg et coll., 2010 ; Toniolo et coll., 2014
	MJN110	Souris	+	+		O	O/N	Ignatowska-Jankowska et coll., 2015a ; Wilkerson et coll., 2016b
FAAH & MAGL mixte	JZL195	Souris	+		+			Adamson Barnes et coll., 2016
	SA-57	Souris	+	+				Wilkerson et coll., 2017
DAGL β	KT-109	Souris	+	+				Wilkerson et coll., 2016a
PPAR α	PEA	Souris	+	+		O	N	Di Cesare Mannelli et coll., 2013 ; Costa et coll., 2008
<i>Neuropathie périphérique induite par la cisplatine</i>								
CB ₁ & CB ₂	AEA	Souris	+			O	N	Khasabova et coll., 2012
	THC	Souris	+					Harris et coll., 2016
	WIN	Rat	+			O	O/N	Vera et coll., 2013
CB ₂	AM1710	Rat	+		+	N	O	Deng et coll., 2012
	JWH133	Rat	+				O	Vera et coll., 2013
FAAH	URB597	Souris, rat	+		+	O	O/N	Guindon et coll., 2013 ; Khasabova et coll., 2012
	URB597	Rat	+		+	O	O	Guindon et coll., 2013
MAGL	JZL184	Souris, rat	+		+	O	O/N	Guindon et coll., 2013 ; Khasabova et coll., 2014
<i>Neuropathie périphérique induite par le paclitaxel</i>								
CB ₁ & CB ₂	CP55,940	Souris	+		+	O	O	Deng et coll., 2015a
	WIN	Rat	+	+		O		Pascual et coll., 2005
	THC	Souris	+		+			Deng et coll., 2015b
CB ₂	AM1241	Rat	+			N	O	Rahn et coll., 2008
	AM1710	Souris, rat	+		+	N	O	Deng et coll., 2012, 2015b
	AM1714	Rat	+			N	O	Rahn et coll., 2008
DAGL β	KT-109	Souris	+					Wilkerson et coll., 2016a
PPAR α	PEA	Souris	+			N	N	Donvito et coll., 2016
<i>Neuropathie périphérique induite par la vincristine</i>								
CB ₁ & CB ₂	WIN	Rat	+			O	O	Rahn et coll., 2007
CB ₂	AM1241	Rat	+			N	O	Rahn et coll., 2007
<i>Neuropathie diabétique (associé à la streptozotocine) périphérique</i>								
CB ₁ & CB ₂	THC	Souris, rat		+				Williams et coll., 2009
	WIN	Souris, rat	+	+		O/N	O	Bujalska, 2008 ; Doğrul et coll., 2004 ; Ikeda et coll., 2013 ; Jahanabadi et coll., 2016 ; Mohammadi-Farani et coll., 2010 ; Ulugol et coll., 2004 ; Vera et coll., 2012 ; Vincenzi et coll., 2013
CB ₂	AM1241	Rat	+					Bujalska-Zadrożny et coll., 2015 ; Bujalska, 2008
	JWH-015	Souris	+	+	+		O	Castany et coll., 2016
FAAH	URB597	Rat	+	+				Hasanein et coll., 2009
	URB937	Rat	+					Sasso et coll., 2015
MAGL	MJN110	Rat	+					Niphakis et coll., 2013
PPAR α	PEA	Souris	+			O	O	(Donvito et coll., 2015)

Migraine et hyperalgésie induites par la nitroglycérine

FAAH	PF-3845	Souris	+	O	(Nozaki et coll., 2015)
	URB597	Souris	+	O	Nozaki et coll., 2015
	URB937	Rat		+	Greco et coll., 2015

Les effets analgésiques positifs face aux stimuli mécanique, thermique et froid sont indiqués par un « + ». Généralement, les stimuli mécaniques proviennent du filament de von Frey, de la pression (Randall-Selitto⁶), ou de tests similaires. Les stimuli thermiques consistent généralement en des faisceaux lumineux concentrés, la rétraction de la patte de la plaque chauffante ou le retrait de la queue, selon la sorte de neuropathie. Les stimuli manifestés par le froid ont mené à des résultats positifs lors des tests de l'acétone plantaire, de la plaque froide ou d'autres tests similaires. Les récepteurs cannabinoïdes (CB₁ et CB₂) ont permis d'observer des résultats chez les souris non porteuses du gène d'intérêt et lors d'expériences utilisant des antagonistes pharmacologiques. L'entrave totale ou partielle des effets analgésiques est inscrite par un « O » (oui) ; les résultats négatifs par un « N » (non). Les observations contradictoires entre différentes expériences sont rapportées par « O/N » (oui/non). Voir les références mentionnées pour davantage de détails. Anandamide, AEA ; delta-9-tétrahydrocannabinol, THC ; palmitoléthanolamine, PEA.

⁶ NdT : « Stiletto » dans le texte.

3.1 Modèles de lésion nerveuse

66

L'approche expérimentale la plus courante pour déclencher une neuropathie périphérique chez les rongeurs consiste à infliger une lésion nerveuse traumatique (complète ou partielle) par le biais d'une ligature, d'une section ou d'une compression du nerf sciatique (Bennett & Xie, 1988 ; Seltzer et coll., 1990 ; Wall et coll., 1979) ou de ses branches distales (Lee et coll., 2000). Le modèle de la ligature partielle du nerf sciatique a été créé par Seltzer. Il consiste à sectionner environ la moitié du nerf sciatique du rat, généralement dans la zone proximale de la cuisse, ce qui engendre l'apparition d'une allodynie mécanique et d'une hyperalgésie thermique (Seltzer et coll., 1990).

Le modèle de lésion par constriction chronique (CCI), un autre modèle bien défini, inflige des lésions nerveuses reproductibles sans causer de dénervation totale (Bennett & Xie, 1988). Initialement testé sur les rats, une suture ou plus est vaguement serrée autour du nerf sciatique commun à intervalles de 1 à 2mm. Les rats sujets à la CCI présentent des signes comportementaux interprétés comme de la douleur spontanée : autotomie modérée, patte postérieure ipsilatérale boiteuse, ils se protègent, se lèchent, et évitent de mettre du poids sur leur flanc blessé. Pendant les deux jours suivant l'intervention, les rats semblent souffrir d'allodynie mécanique, d'hyperalgésie thermique et d'allodynie thermique dans la patte blessée (Bennett & Xie, 1988). Dans les trois jours suivant l'intervention, 89% des fibres A β , 97% des A δ et 32% des C sont perdues, évoluant vers la perte de 94% des fibres myélinisées et 73% des fibres amyéliniques en l'espace de 14 jours. Des études électrophysiologiques ont montré que les afférents primaires, y compris les fibres myélinisées de large diamètre, lancent des décharges spontanées du foyer ectopique proximal vers la lésion. Ces décharges anormales pourraient contribuer aux manifestations spontanées et provoquées de douleur neuropathique (Munger et coll., 1992).

67

Comme l'indique le Tableau 5, des agonistes des récepteurs CB₁/CB₂ mélangés, des agonistes sélectifs du récepteur CB₁ et des agonistes sélectifs du récepteur CB₂ répriment l'augmentation du comportement nociceptif dans les modèles de CCI, de ligature d'un nerf rachidien (SNL, pour *Spinal Nerve Ligation*) et de ligature

partielle du nerf sciatique (LPNS). Dans le modèle murin de LPNS, l'effet d'apaisement de l'allodynie et de l'hyperalgésie du WIN55,212-2 (0,1mg/kg) est significativement plus important lorsqu'administré quotidiennement, sept jours en amont de l'intervention, et pendant les deux semaines suivantes, que seulement pour les deux semaines post-LPNS (Guindon et coll., 2007). Ces découvertes suggèrent que l'activation des récepteurs cannabinoïdes peuvent empêcher l'apparition de douleur causée par une lésion nerveuse. Dans les modèles SNL et LPNS, l'inhibiteur de FAAH URB597 provoque des effets anti-allodynie (de Novellis et coll., 2011) ainsi qu'anti-hyperalgésie (Desroches et coll., 2008, 2014b). De plus, l'amide d'acide gras PEA, un substrat de la FAAH et un ligand endogène du PPAR α , produit des effets antinociceptifs dans un modèle LPNS du rat et dans un modèle de CCI de souris (Di Cesare Mannelli et coll., 2013 ; Costa et coll., 2008). De façon intéressante, l'administration quotidienne de PEA dans un modèle murin de CCI pendant une semaine produit une réduction durable du comportement nociceptif après l'interruption du traitement chez les animaux avec une lésion nerveuse (Costa et coll., 2008).

Il convient de mentionner que les inhibiteurs de FAAH produisent des effets antinociceptifs dans le modèle de CCI, sans qu'une tolérance au traitement répété n'apparaisse (Schlosburg et coll., 2010). En revanche, l'administration répétée d'une forte dose de l'inhibiteur de MAGL JZL184 génère une tolérance, en grande partie attribuable au ralentissement et à la désensibilisation du récepteur CB₁ (Schlosburg et coll., 2010). Cependant, les effets antinociceptifs d'une faible dose de JZL184 sont maintenus après une administration répétée dans le modèle de CCI d'une souris (Kinsey et coll., 2013). Ceci suggère la viabilité de l'inhibition partielle de MAGL comme stratégie pour minimiser la probabilité de tolérance. Soulignons que, dans le cerveau, les taux de 2-AG sont d'environ trois ordres de grandeur supérieurs aux taux de AEA (Ahn et coll., 2009). Par conséquent, la différence d'apparition de tolérance chez les souris traitées à plusieurs reprises avec un inhibiteur de MAGL vs un inhibiteur de FAAH peut être associée aux différences d'action de masse de ces endocannabinoïdes. D'autres facteurs potentiels qui contribueraient à cet écart de tolérance incluent les différences d'efficacité du 2-AG

et du AEA auprès des récepteurs cannabinoïdes et les différences de circuits gérés par le récepteur CB₁ et activés par ces endocannabinoïdes.

L'inhibition sélective de la DAGL- β , l'enzyme de biosynthèse principalement exprimée sur les macrophages et les microglies, freine les médiateurs pro-inflammatoires (Hsu et coll., 2012) et annule le comportement nociceptif dans le modèle de CCI d'une souris (Wilkerson et coll., 2016). Ce constat semble en contradiction avec les effets antinociceptifs des inhibiteurs de MAGL dans ce même modèle. Ces conclusions apparemment paradoxales ont également été vérifiées dans des modèles de douleur inflammatoire et peuvent être conciliées lorsque le double rôle du 2-AG est pris en compte. A savoir, si le 2-AG est l'endocannabinoïde le plus fortement exprimé dans le SNC, il remplit non seulement un rôle significatif dans l'activation de récepteur cannabinoïde, mais il sert aussi de précurseur limitant à l'acide arachidonique dans le SNC et dans les cellules immunitaires. Par conséquent, l'inhibition de l'hydrolyse ou de la biosynthèse du 2-AG sur les macrophages et les microglies résulte en une réduction de l'acide arachidonique et de métabolites pro-inflammatoires, ce qui peut limiter le comportement nociceptif grâce à des mécanismes cannabinoïdes indépendants des récepteurs.

3.2 Diabète associé à la streptozotocine

Le diabète insulino-dépendant causerait une des formes les plus répandues de neuropathie périphérique dans le monde développé (Horowitz, 1993). La douleur neuropathique liée au diabète est difficile à traiter et est généralement réfractaire aux thérapies analgésiques actuelles. Des modèles d'animaux de laboratoire atteints d'un diabète génétique comprennent des rats BB et des souris NOD souffrants d'une carence insulinaire et des souris *ob/ob* et *db/db* résistantes à l'insuline. Cependant, le modèle de neuropathie diabétique le plus couramment utilisé consiste en une injection systémique unique de streptozotocine (STZ), ce qui produit une dégénérescence progressive et permanente des cellules bêta des îlots pancréatiques de Langerhans. Cette détérioration des cellules bêta cause de l'hyperglycémie, de la polyurie, de la polydipsie et une perte de poids (Katsilambros et coll., 1970). Le diabète dû à la STZ génère une hyperalgésie thermique et mécanique constante et durable ainsi qu'une allodynie mécanique et due au froid (Courteix et coll., 1993), associées à l'hyperexcitabilité des fibres C nociceptive en

réaction à des stimuli mécaniques. Surtout, l'injection de STZ suscite, en fonction du temps écoulé, une augmentation d'intensité de l'hyperalgésie, au cours d'une période d'observation de quatre semaines. Cette durée pourrait simuler la lente progression d'une pénible neuropathie chez des individus diabétiques, du stade de la douleur à un stade de dégénérescence indolore (Courteix et coll., 1993). Néanmoins, les mécanismes à l'origine de la douleur neuropathique dans ce modèle restent peu compris.

De nombreuses études ont démontré la production d'antinociception par le THC (Williams et coll., 2008) et le WIN55,212-2 (Bujalska, 2008 ; Doğrul et coll., 2004 ; Ikeda et coll., 2013 ; Jahanabadi et coll., 2016 ; Mohammadi-Farani et coll., 2010 ; Ulugol et coll., 2004 ; Vera et coll., 2012 ; Vincenzi et coll., 2013) dans le cas de neuropathie périphérique induite par STZ chez des rongeurs. Notamment, l'administration unique ou répétée de WIN55,212-2 ou de AM1241 atténue, selon la dose, l'hyperalgésie causée par STZ (Bujalska, 2008). Par ailleurs, l'instillation répétée pendant un mois de doses moyennes à fortes d'une solution nasale de WIN55,212-2 a limité l'hyperalgésie thermique et l'allodynie mécanique chez les souris traitées avec la STZ (Toth et coll., 2010). En outre, les inhibiteurs de FAAH (Hasanein et coll., 2009 ; Sasso et coll., 2015) et de MAGL (Niphakis et coll., 2013) réduisent le comportement nociceptif chez les rats ayant reçu une injection de STZ. De plus, l'administration aiguë et répétée de PEA engendre des effets anti-allodynie chez les souris diabétiques sans l'apparition de tolérance qui nécessite l'activation des récepteurs CB₁, CB₂, TRPV1, PPAR- α et PPAR- γ (Donvito et coll., 2015) (Tableau 5).

68



3.3 Neuropathie périphérique associée à la chimiothérapie

La neuropathie périphérique induite par une chimiothérapie (NPIC) résulte d'un effet neurotoxique limitant la dose des agents chimiothérapeutiques utilisés pour traiter le cancer. Ce phénomène est une raison fréquente d'interruption précoce du traitement oncologique et touche jusqu'à 70% des patients recevant une chimiothérapie (Seretny et coll., 2014). Les patients sujets à une NPIC présentent des symptômes de douleur neuropathique tels que de la paresthésie, de la dysesthésie, de l'allodynie et de l'hyperalgésie, en plus d'engourdissements (Boyette-Davis et coll., 2013). Une large gamme d'agents chimiothérapeutiques, y

compris les taxanes, des composés du platine et des vinca alcaloïdes, provoquent des effets neurotoxiques similaires chez les rongeurs et les patients. Ces agents chimiothérapeutiques induisent indirectement de la neuropathie par divers mécanismes d'action, ce qui aboutit à des lésions des cellules satellites du ganglion spinal et des cellules de Schwann qui soutiennent les nerfs. L'effet net comprend les dommages structurels, la perte de fonction des nerfs périphériques et l'hypersensibilité des nerfs restants. En outre, les agents chimiothérapeutiques causent un dérèglement mitochondrial et du stress oxydatif médié par les mitochondries. Ces altérations engendrent un fonctionnement anormal des nerfs et une dégénérescence des terminaux des neurones afférents primaires ou des fibres nerveuses intradermiques (Han & Smith, 2013).

3.3.1 Allodynie associée au paclitaxel

Le paclitaxel est un antinéoplasique extrêmement efficace pour le traitement de tumeurs solides. Toutefois, non seulement ses effets secondaires importants, tels que la neuropathie, détériorent la qualité de vie, mais le paclitaxel peut nécessiter un changement de traitement (Authier et coll., 2009). Des études entreprises au sujet des différentes posologies du paclitaxel chez les rongeurs ont mené au développement de protocoles normalisés utilisés dans les études précliniques. Une injection unique de paclitaxel (32mg/kg, intrapéritonéale) chez les rats produit une hyperalgésie mécanique et thermique mais ne cause pas d'allodynie mécanique (Authier et coll., 2000). Par contre, de plus faibles doses de paclitaxel (0,5, 1 ou 2 mg/kg, intrapéritonéal, par exemple) administrées tous les deux jours, le temps de quatre injections, provoquent de l'hyperalgésie thermique et mécanique ainsi que de l'allodynie après un effleurement ou un stimulus froid (Polomano & Bennett, 2001). Chez les rats, les signes comportementaux de douleur neuropathique sont accompagnés d'une activité accrue et d'une baisse de la vitesse de conduction d'une sous-population de fibres C (Dina et coll., 2001).

Il semblerait que les agonistes des récepteurs CB₁/CB₂ mélangés et les agonistes sélectifs du récepteur CB₂ soient efficaces contre la neuropathie périphérique induite par le paclitaxel (Deng et coll., 2015a, 2015b ; Pascual et coll., 2005 ; Rah et coll., 2008). Notamment, le CP55,940 chronique à faible dose a mis fin à l'allodynie induite par le paclitaxel chez les souris de type sauvage et CB₂ (– / –),

mais pas chez les souris CB₁ (– / –). En comparaison, l'administration chronique d'une forte dose de CP55,940 inverse l'allodynie induite par le paclitaxel chez les souris CB₁ (– / –). Néanmoins, après seize jours d'administration répétée de CP55,940 à faibles doses, les souris de type sauvage traitées au paclitaxel développent une tolérance aux effets anti-allodynie. En revanche, les agonistes sélectifs du récepteur CB₂ produisent des effets antinociceptifs durables dans ce modèle sans qu'une tolérance soit mise en évidence (Deng et coll., 2015a). L'instillation systémique répétée de l'agoniste sélectif du récepteur CB₂ AM1710 a supprimé l'allodynie induite par le paclitaxel sans tolérance, ce qui confirme le potentiel d'une utilisation prolongée d'agonistes du récepteur CB₂ (Deng et coll., 2015b). De plus, l'inhibition sélective de la DAGL- β inverse, selon la dose et la période, l'allodynie mécanique chez les souris ayant eu une injection de paclitaxel (Wilkerson et coll., 2016a). Pareillement, la PEA provoque, selon les PPAR- α , des effets anti-allodynie chez les souris traitées avec du paclitaxel. L'administration à plusieurs reprises de PEA pendant sept jours n'a généré aucune tolérance à ses effets anti-allodynie (Donvito et coll., 2016) (Tableau 5).

3.3.2 Allodynie associée au cisplatine

Le cisplatine est largement utilisé seul ou en combinaison avec d'autres agents neurotoxiques lors du traitement de divers cancers, y compris le cancer des testicules, des ovaires, de la vessie, et des poumons. Des injections à répétition de cisplatine chez des rongeurs ont généré une sensibilité mécanique et thermique (Joseph & Levine, 2009) ainsi que des troubles moteurs (Verdú et coll., 1999). De nombreuses études neurophysiologiques ont prouvé que le cisplatine diminuait les vitesses de conduction des nerfs sensoriels et réduisait l'amplitude des potentiels d'action neuronaux (De Koning et coll., 1987). Des observations morphologiques révèlent que le nucléole des neurones sensoriels primaires est gravement endommagé en cas de neuropathie provoquée expérimentalement par du cisplatine (Cavaletti et coll., 1992). De plus, le cisplatine détériore les fibres nerveuses myélinisées (Bøhmerle et coll., 2014). Nous pouvons nous attendre à ce que le cisplatine s'accumule dans les ganglions rachidiens, provoquant des dommages au niveau du noyau et une altération des peptides. Le cisplatine peut également

véhiculer ses effets neurotoxiques par les cellules de Schwann (Yamamoto et coll., 1997).

L'administration de cisplatine cause des transformations profondes du système cannabinoïde endogène. Plus précisément, les injections de cisplatine modifient l'énergie du système endocannabinoïde, activent l'expression des FAAH dans les ganglions rachidiens (Guidon et coll., 2013) (voir Tableau 5). Les médicaments spécifiquement ciblés sur les composantes du système endocannabinoïde produisent des effets antinociceptifs contre l'allodynie induite par le cisplatine. Par exemple, le AEA, le THC et le WIN55,212-2 provoquent des effets antinociceptifs dans les modèles murins de neuropathie périphérique associée au cisplatine grâce au mécanisme d'action qui requiert l'activation des récepteurs CB₁ (Harris et coll., 2016 ; Khasabova et coll., 2012) et CB₂ (Vera et coll., 2013). De plus, l'injection intraplantaire de AEA ou de URB597 atténue temporairement l'hyperalgésie grâce à l'activation des récepteurs CB₁ périphériques. Le développement de l'hyperalgésie induite par le cisplatine est retardé et sa magnitude réduite lorsque les injections quotidiennes de cisplatine sont accompagnées de URB597. Le récepteur CB₁ gère cet effet (Khasabova et coll., 2012). Inversement, le AM1710 supprime la persistance de l'allodynie mécanique et due au froid dans le modèle du cisplatine grâce au mécanisme d'action du récepteur CB₂, sans que le récepteur CB₁ soit apparemment impliqué (Deng et coll., 2012). Enfin, les inhibiteurs de FAAH et de MAGL réduisent l'allodynie mécanique et due au froid induite par le cisplatine, ce que les récepteurs CB₁ et CB₂ modèrent (Guindon et coll., 2013 ; Khasabova et coll., 2014).

69



3.3.3 Allodynie associée à la vincristine

La vincristine est prescrite dans le cadre du traitement de la leucémie aigüe, du neuroblastome, de la maladie de Hodgkin et d'autres lymphomes. La vincristine interrompt la mitose en se liant à de la tubuline et en bloquant la polymérisation des microtubules. Chez les rats, dix injections quotidiennes de vincristine (0,02, 0,01 ou 0,2mg/kg, intraveineuse), interrompues temporairement pendant deux jours entre le cinquième et le sixième jour de traitement, provoquent de l'hyperalgésie (Aley et coll., 1996) et de l'allodynie (Authier et coll., 1999). Les évaluations électrophysiologiques ont montré que la vincristine causait un ralentissement de la

vélocité de conduction dans les fibres myélinisées et amyéliniques ainsi qu'une réactivité accrue des fibres C aux stimuli thermique et mécanique ; mais elle n'a pas modifié l'activité spontanée, les seuils d'activation ou le nombre de fibres myélinisées et amyéliniques (Tanner et coll., 1998). De plus, le traitement à la vincristine présente une conduction à plus haute fréquence et plus variable dans les fibres C, ce qui suggère que les bouleversements des effets post-synaptiques dépendants de l'activité sur le parcours sensoriel pourraient produire un état de douleur plus forte (Tanner et coll., 1998).

Des agonistes des récepteurs CB₁/CB₂ mélangés et des agonistes sélectifs du récepteur CB₂ réduisent le comportement nociceptif chez les rats traités à la vincristine (Rahn et coll., 2007) (voir Tableau 5). Plus particulièrement, l'administration systémique de WIN55,212-2 supprime l'allodynie mécanique causée par la vincristine grâce à un mécanisme tributaire des CB₁ et CB₂. En outre, le AM1241 inverse l'hypersensibilité mécanique induite par la vincristine grâce à un mécanisme d'action du récepteur CB₂. L'administration de WIN55,212-2 dans la colonne vertébrale supprime l'hypersensibilité mécanique provoquée par la vincristine à des doses qui se sont avérées inefficace après une administration intraplantaire. L'instillation intrathécale concomitante de rimonabant et de SR144528, impliquant ainsi les récepteurs CB₁ et CB₂, bloque ces effets (Rahn et coll., 2007).

3.4 Modèles de céphalée migraineuse

La migraine est un trouble neurologique caractérisé par des épisodes récurrents et invalidants de céphalée et est le deuxième trouble neurologique le plus fréquent, ce qui représente plus de la moitié du nombre d'années de vie avec une incapacité imputable à des maladies neurologiques (Vos et coll., 2012). Il est question de migraine chronique lorsque les maux de tête et des symptômes associés surviennent plus de quinze jours par mois, pendant au moins trois mois, et qu'ils correspondent aux critères de diagnostic de la migraine, avant ou sans aura, pendant au moins huit jours par mois (Comité de Classification des Céphalées de la Société Internationale des Céphalées (SIC), 2013). Les patients sujets à la migraine chronique ressentent de la douleur et présentent d'autres symptômes, comme de la nausée, des vomissements, de l'osmophobie, de la photophobie, et

de la phonophobie ainsi que de l'allodynie cutanée dans les champs récepteurs crâniens de la branche ophtalmique du nerf trijumeau (Cooke et coll., 2007 ; Diener et coll., 2012). Les modèles animaux actuels de migraine chronique incluent l'activation récurrente du système nociceptif du trijumeau par la stimulation répétée directe ou indirecte des afférents trigéminovasculaires et méningés grâce à des médiateurs inflammatoires (Melo-Carrillo & Lopez-Avila, 2013) ou par l'injection de produits chimiques (soit du trinitrate de glycérol) (Pradhan et coll., 2014). D'autres modèles se basent sur les modifications génétiques (Estevez, 2006) et l'altération chronique du système endogène de modulation de la douleur par la déplétion de la sérotonine (Cui et coll., 2013).

Les inhibiteurs de FAAH (c'est-à-dire le PF-3845 et le URB597) inversent l'allodynie dans un modèle murin de migraine induite par de la nitroglycérine, grâce à un mécanisme tributaire du récepteur CB₁ (Nozaki et coll., 2015). D'autres études ont démontré que l'administration de l'inhibiteur de FAAH restreint à la périphérie URB937 engendrait des effets anti-hyperalgésie chez les rats (Greco et coll., 2015). En outre, l'agonisme du CB₂ provoque un effet analgésique dans un modèle de migraine de rat (Greco et coll., 2014) (voir Tableau 5). Une autre étude montre que l'hyperalgésie causée par la nitroglycérine chez les rats est associée à une activité accrue des FAAH et MAGL, ainsi qu'une densité accrue de sites de liaison des récepteurs cannabinoïdes dans le mésencéphale. L'activité des FAAH et la densité des sites de liaison cannabinoïde sont également accrues dans l'hypothalamus, alors que seule l'activité des FAAH augmente dans la moelle (Greco et coll., 2010). Le AEA met également fin à l'hyperalgésie induite par la nitroglycérine lors de la phase II du test au formol (Greco et coll., 2011). Ces études suggèrent qu'un dérèglement du système endocannabinoïde peut contribuer à l'apparition de crises migraineuses et que la modulation de ce système peut être utile dans le cadre du traitement de la douleur associée à la migraine.

4 Effets d'épargne morphinique : études précliniques

Bien que le recours aux opiacés soit largement accepté dans le cadre du traitement de douleurs pathologiques chroniques (Ballantyne & Mao, 2003), une révision des recommandations quant aux ordonnances médicales règlemente scrupuleusement leurs dosages, particulièrement aux États-Unis (Dowell et coll., 2016). Ces recommandations ont fait suite à l'épidémie de mésusage et d'abus d'opiacés, puisque leur consommation comporte un risque important d'abus (Thomas et coll., 2015). L'usage d'opiacés hors du cadre de la prescription représente ~80% des nouveaux héroïnomanes aux États-Unis (Hedegaard et coll., 2015). Associer des opiacés avec d'autres classes d'antalgiques représente une stratégie prometteuse pour réduire les risques d'abus et les autres effets secondaires attribués aux opioïdes (comme la sédation, la constipation, la dépendance physique, la tolérance et la détresse respiratoire) (Benyamin et coll., 2008). En effet, des vestiges archéologiques attestent de l'usage de pommade de cannabis et d'opium pour soigner les blessures d'athlètes (Bartels et coll., 2006). De plus, des données précliniques indiquent des effets analgésiques accrus lors d'une co-expression des récepteurs CB₁ et des MOR dans la substance grise périaqueducale et l'administration concomitante de HU-210 et de morphine dans cette région du cerveau (Wilson-Poe et coll., 2012, 2013). Les récepteurs CB₁ et les MOR sont tous deux exprimés dans la corne dorsale de la moelle épinière (Desroches et coll., 2014a ; da Fonseca Pacheco et coll., 2008). Notons que ces récepteurs suivent des voies similaires de transduction des signaux (Rios et coll., 2006). Ainsi, de nouvelles données précliniques probantes montrent que l'activation de récepteurs cannabinoïdes, par l'action directe d'agonistes CB₁/CB₂, ou par l'inhibition de MAGL et/ou de FAAH, constitue une option thérapeutique prometteuse face aux douleurs aiguës, inflammatoires et neuropathiques, tout en limitant le recours aux opiacés. Ici, nous décrivons cette baisse de dosage comme des « effets d'épargne morphinique ».

4.1 Modèles de douleur aiguë

Les agonistes de récepteur cannabinoïde intensifient les effets antalgiques des opiacés dans les modèles précliniques de douleur aiguë, ce qui suggère que les agonistes cannabinoïdes peuvent réduire la nécessité de consommer des opioïdes

(Mecs et coll., 2010 ; Tham et coll., 2005 ; Tuboly et coll., 2009). Par exemple, la combinaison de CP55,940 et de morphine atténue, par leur action en synergie, la nociception thermique chez les souris (Tham et coll., 2005). En outre, l'administration d'une faible dose de THC combinée à de la morphine prévient la tolérance à cette dernière pour la douleur aiguë lors du test de la rétraction de la queue (Cichewicz & Welch, 2003). Des études supplémentaires démontrent que la combinaison de THC et de morphine produit une antinociception synergique lors du test de la rétraction de la queue (Cichewicz & McCarthy, 2003). Lors du test de la plaque chauffante pour déterminer l'antinociception, un traitement préalable à base de CP55,940 (0,1mg/kg), dose inefficace à elle seule, produit un déplacement vers la gauche de la courbe dose-réponse de la morphine (Miller et coll., 2012). De plus, le CP55,940 provoque un déplacement vers la gauche de la courbe dose-réponse de la morphine dans le modèle de douleur viscérale des crampes abdominales dues à de l'acide acétique chez les souris (Miller et coll., 2012). De manière similaire, la combinaison de URB597 et de morphine engendre des effets antinociceptifs supplémentaires lors du test des crampes abdominales induites par de l'acide acétique ainsi qu'une réduction de la course dans leur roue chez les souris (Miller et coll., 2012).

En plus des modèles murins, la combinaison d'opiacés et de cannabinoïdes produit des effets antinociceptifs accrus chez les primates non humains. Plus précisément, l'administration concomitante de morphine et de THC engendre des effets antinociceptifs accrus lors du test du retrait de la queue de l'eau chaude chez le singe rhésus (Gerak & France, 2016 ; Li et coll., 2008). Des doses inférieures au seuil, soit de CP55,940, soit de WIN55212-2, génèrent des déplacements vers la gauche des courbes dose-réponse de la morphine dans les tests de discrimination et de l'auto-administration de médicament (Maguire et coll., 2013). Ces évolutions suggèrent une diminution des risques d'abus. De même, des doses inférieures au seuil de THC ou de CP55,940 engendrent des déplacements vers la gauche des relations dose-réponse anti-nociceptives du fentanyl, de l'étorphine et de la buprénorphine, accompagnés de déplacements plus importants pour les agonistes hautement performants du MOR comparés aux agonistes moins performants de ce récepteur (Maguire & France, 2014, 2016). A l'inverse des travaux menés sur les

rongeurs (Smith et coll., 2007), la combinaison d'opiacés et de cannabinoïdes résulte en une tolérance anti-nociceptive accrue et une tolérance croisée aux opioïdes chez les primates non humains (Gerak & France, 2016), ce qui confirme la nécessité de mener des tests sur des animaux supérieurs. En résumé, ces études avancent de solides preuves que les cannabinoïdes peuvent accentuer les effets antinociceptifs des opiacés, ce qui, d'un point de vue translationnel, pourrait être très bénéfique pour réduire les doses d'opiacés prises par les patients sujets à des douleurs, bien que la hausse du taux de tolérance chez les primates non humains soit préoccupante.

4.2 Modèles de douleur inflammatoire

Les agonistes de récepteur cannabinoïde réduisent significativement la dose d'opiacés nécessaire pour produire de l'antinociception dans de nombreux modèles de douleur inflammatoire, et limitent potentiellement les effets secondaires attribués aux opioïdes, tels que la constipation et l'hypoventilation. L'administration concomitante de THC et de morphine génère des effets antinociceptifs synergiques dans le modèle murin d'ACF (Cox et coll., 2007). Plusieurs éléments de preuve suggèrent une interaction entre les cannabinoïdes et le système opioïde endogène. Par exemple, la naloxone fait obstacle aux effets antinociceptifs du THC chez les rats arthritiques et non-arthritiques (Cox & Welch, 2004 ; Smith et coll., 1998). D'autre part, le THC atténue les taux de dynorphine dans la moelle épinière chez les rats arthritiques, ce qui indique des interactions entre les systèmes opioïde et endocannabinoïde (Cox & Welch, 2004). Peu de recherches étudient le site anatomique de la régulation des effets de l'épargne morphinique dans le cas de douleurs pathologiques. L'administration concomitante par voie intrathécale d'endorphine-1 (EM-1) peptide d'opioïde endogène et de l'endocannabinoïde AEA annule l'hyperalgésie thermique causée par la carraghénane, ce qui suggère un site d'activité dans la moelle épinière (Tuboly et coll., 2009). L'administration concomitante périphérique de peptide d'opioïde endogène EM-1 et d'endocannabinoïde 2-AG apaise l'allodynie mécanique causée par l'injection intra-articulaire de carraghénane, mais n'a pas d'effet sur l'œdème (Mecs et coll., 2010). Curieusement, une administration concomitante intraplantaire localisée de l'agoniste du récepteur CB₁ arachidonylcyclopropylamide (ACPA) et de l'agoniste

du récepteur opioïde-mu DAMGO produit des effets antagonistes aux propriétés antinociceptives respectives aux deux composés séparés dans le modèle murin de douleur inflammatoire de l'ACF (Auh et coll., 2016). Enfin, l'administration concomitante de l'agoniste du récepteur CB₂ JWH015 et de morphine produit des effets synergiques dans le modèle murin de douleur inflammatoire due au formol (Grenald et coll., 2016).

4.3 Modèles de douleur neuropathique

De récentes études soutiennent la théorie d'une réduction de consommation d'opiacés grâce aux cannabinoïdes dans les modèles de douleurs neuropathiques également. La combinaison de la morphine et de l'agoniste du récepteur cannabinoïde WIN55,212 génère de l'allodynie synergique anti-mécanique et due au froid chez la souris du modèle CCI de douleur neuropathique mais agit en supplément dans les troubles de la motricité comme évalué dans le test de la tige tournante (Kazantzis et coll., 2016). De plus, l'administration concomitante de l'agoniste du récepteur CB₂ JWH015 et de la morphine engendre des effets synergiques chez le rat du modèle de douleur neuropathique de lésion du nerf épargné (SNI pour *Spared Nerve Injury*) (Grenald et coll., 2016).

L'inhibiteur de MAGL MJN110 interagit de manière synergique avec la morphine pour inverser l'allodynie et l'hyperalgésie thermique chez la souris du modèle CCI, sans constipation induite par l'opiacé ou d'effets subjectifs du cannabinoïde. Surtout, ces effets antinociceptifs ne sont pas sujets à une quelconque tolérance après six jours d'administration à répétition. Les récepteurs CB₁, les récepteurs CB₂ et les MOR sont nécessaires à l'obtention de ces effets antinociceptifs (Wilkerson et coll., 2016b). En outre, le SA-57, un inhibiteur à la fois de FAAH et de MAGL qui freine déjà la FAAH à des doses considérablement plus faibles que pour la MAGL, interagit en supplément à la morphine pour inverser l'allodynie chez la souris du modèle CCI (Wilkerson et coll., 2017). Pourtant, il ne produit que de l'antinociception lors du test des tétrades pour les effets cannabimimétiques. Notamment, le SA-57 diminue également les comportements toxicophiles chez les souris dressées à donner un coup de museau pour obtenir de l'héroïne (Wilkerson et coll., 2017).

4.4 Mécanismes sous-jacents potentiels

Divers mécanismes neuronaux et immunologiques sous-jacents potentiels apparaissent dans les actions des cannabinoïdes qui limitent le recours aux opiacés. Une explication intrigante de ces effets tributaires du CBD est qu'il agirait comme effecteur allostérique positif des récepteurs opioïdes (Kathmann et coll., 2006). En plus de l'influence susmentionnée du récepteur CB₁ sur la libération neuronale de dynorphine, les récepteurs CB₁ et MOR forment des hétérodimères à l'origine d'interactions neuronales anti-nociceptives accrues des cannabinoïdes et des opioïdes (Rios et coll., 2006). En périphérie, des agonistes du récepteur CB₂ génèrent une libération d'endorphine par les kératinocytes (Ibrahim et coll., 2005). D'ailleurs, tout semble démontrer qu'au sein du SNC, l'administration d'opiacés provoque l'activation des microglies par un mécanisme dépendant du récepteur de type Toll (TLR)-4. Elle aggrave aussi, paradoxalement, des réponses immunitaires pro-inflammatoires (Hutchinson et coll., 2007 ; Watkins et coll., 2009). En théorie, des agonistes du récepteur CB₂ pourraient réduire ces actions pro-inflammatoires des opiacés, et augmenter ainsi les effets antinociceptifs. Plus précisément, il a été démontré qu'au sein du SNC, des agonistes du récepteur CB₂ favorisaient la cytokine anti-inflammatoire IL-10, limitaient l'IL-1 β (Wilkerson et coll., 2012a, 2012b), réduisaient les signalisations des voies AKT-ERK1/2 (Merighi et coll., 2012) ainsi que les ARNm de la protéine chimioattractante monocyttaire 1(MCP-1)/CCL2 (Deng et coll., 2015a).

En résumé, les combinaisons opioïde-cannabinoïde génèrent de l'antinociception augmentée dans les modèles de douleur chez les animaux de laboratoire mais n'accroissent pas les effets secondaires indésirables des opiacés tels que la détresse respiratoire, le risque d'abus (Gerak & France, 2016) ou la constipation (Wilkerson et coll., 2016b). Globalement, ces résultats indiquent que les actions des agonistes directs du récepteur CB₁/CB₂ ou de l'inhibition d'enzymes détériorant les endocannabinoïdes représentent une nouvelle piste thérapeutique dans la diminution des doses d'opiacés nécessaires pour le contrôle clinique de la douleur. Ceci mériterait des études plus poussées. En effet, une récente méta-analyse a avancé des preuves convaincantes que les cannabinoïdes produisaient des effets d'épargne morphinique dans des études précliniques. Cependant, seule une

recherche de neuf études cliniques avait fourni les preuves de ces effets chez les humains (Nielsen et coll., 2017).

5 Cannabinoïdes et gestion clinique de la douleur

Une méta-analyse complète démontre que le cannabis thérapeutique et les cannabinoïdes atténuent efficacement différents types de douleurs, tels que neuropathiques dues à la fibromyalgie, à la sclérose en plaques, cancéreuses, la neuropathie diabétique, les douleurs réfractaires dues à la sclérose en plaques ou d'autres troubles neurologiques, polyarthrite rhumatoïde, douleurs non-cancéreuses, sensibilité centrale, trouble musculosquelettique, et les douleurs causées par la chimiothérapie (Whiting et coll., 2015). Nous évoquons ici des études plus ou moins récentes qui examinent l'efficacité des cannabinoïdes dans le cadre du traitement clinique de la douleur, comme d'autres analyses détaillées publiées récemment (Lynch & Campbell, 2011 ; Lynch & Ware, 2015 ; Stevens & Higgins, 2017).

Des études ont évalué les effets du cannabis fumé sous forme de cigarettes aux taux de THC variables et ont noté des améliorations significatives de la douleur par rapport à un placebo. En ce qui concerne les douleurs neuropathiques, le cannabis avec une plus faible dose (1,29% de THC) tout comme celui avec une dose plus élevée (3,53% de THC) consommés par inhalation à l'aide d'un vaporisateur ont entraîné une réponse analgésique significative (Wilsey et coll., 2013). Dans le cadre d'une recherche sur la spasticité et la douleur des patients atteints de sclérose en plaques, le cannabis consommé par inhalation de fumée avec 4% de THC a engendré des effets significatifs contre la spasticité et la douleur, comparé à un placebo (Corey-Bloom et coll., 2012). Une étude aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, menée auprès de patients atteints d'une neuropathie diabétique périphérique douloureuse, a recouru à différentes compositions de cannabis inhalé et a démontré un effet significatif lié à la dose en ce qui concerne l'appréciation spontanée de la douleur et l'allodynie (Wallace et coll., 2015).

Le spray buccal Sativex®, qui contient un mélange à parts égales de THC et de CBD (homologué au Canada et dans des pays européens), a entraîné des effets antalgiques significatifs en termes de douleur neuropathique (Serpell et coll., 2014). Lors d'une étude au sujet de douleurs neuropathiques chez les patients atteints de sclérose en plaques, le Sativex® a apaisé la douleur plus efficacement qu'un placebo, après 10 semaines. Cependant, après 14 semaines, aucune différence

n'apparaissait plus entre les groupes du spray buccal au cannabis et du placebo (Langford et coll., 2013). Dans une étude-pilote sur la douleur neuropathique causée par la chimiothérapie, d'un point de vue statistique, aucune différence significative d'appréciation de la douleur n'a été observée au sein du groupe auquel le spray avait été administré, en comparaison avec le groupe placebo, et ce, même si cinq des 16 participants ont déclaré ressentir un soulagement de deux degrés sur l'échelle de la douleur (Lynch et coll., 2014). Récemment, des patients atteints de sclérose en plaques progressive, soignés avec une préparation orale de THC, ont signalé une réduction significative de la douleur (van Amerongen et coll., 2017). Ce produit a été particulièrement bien toléré et présentait un profil pharmacocinétique stable.

Le nabilone, un analogue synthétique du THC homologué par la FDA dans la prise en charge des nausées et vomissements provoqués par la chimiothérapie (Pertwee, 2012), a également été évalué pour le traitement de la douleur. Dans une étude sur la céphalée par surconsommation de médicaments, le nabilone s'est avéré plus efficace que l'ibuprofène pour réduire la prise quotidienne d'analgésiques ainsi que l'intensité de la douleur (Pini et coll., 2012). De plus, le nabilone était significativement plus efficace que le placebo dans le soulagement de la douleur des patients souffrant de neuropathie diabétique douloureuse (Toth et coll., 2012). Dans une étude sur la fibromyalgie, utilisant l'amitriptyline comme comparateur actif et évaluant le sommeil avec des douleurs comme seconde mesure, aucune réduction significative de la douleur n'a été observée (Ware et coll., 2010). Néanmoins, chez les patients atteints de sclérose en plaques, le nabilone combiné à la gabapentine a significativement réduit les manifestations douloureuses, plus qu'avec une administration de gabapentine seule (Turcotte et coll., 2015).

Un nombre croissant de données précliniques suggère que les cannabinoïdes combinés à des opiacés pourraient mener à de meilleurs effets analgésiques, tout en réduisant la nécessité d'opiacés dans des études sur le traitement clinique de la douleur. Une étude à double insu dans un modèle de douleur expérimental impliquant des stimuli thermiques appliqués à des sujets sains a examiné si le THC potentialise les effets analgésiques de la morphine (Roberts et coll., 2006). Dans cette étude, les doses de morphine ou de THC utilisées seules n'ont procuré aucun

effet antalgique significatif alors que la combinaison des deux médicaments a présenté un effet analgésique accru quant à la composante affective du phénomène de la douleur. En effet, la gestion de cette composante peut être particulièrement pertinente en ce qui concerne la prise en charge clinique de la douleur chronique. Une étude des phases I et II à propos de l'efficacité du THC en qualité d'auxiliaire à la thérapie opioïde pour le traitement de la douleur chronique a montré un soulagement de la douleur plus important grâce au THC chez les patients suivant un régime thérapeutique d'opiacés (Narang et coll., 2008).

Bien que plusieurs études indiquent la capacité du « cannabis médicinal » à soulager divers types de douleurs, des effets secondaires cannabimimétiques, dont la somnolence ou la fatigue, le vertige, la bouche sèche, la nausée et des effets sur le plan cognitif, ont également été relevés (Whiting et coll., 2015). Des recherches complémentaires sont donc nécessaires pour améliorer les méthodologies d'étude, y compris l'utilisation de formulations et/ou de posologie normalisées, l'augmentation du nombre de sujets impliqués et la question de la sûreté et de l'efficacité du cannabis pour le traitement de la douleur humaine.

Actuellement, un seul rapport clinique publié examine si l'inhibition d'une enzyme régulatrice d'endocannabinoïde apaise la douleur. Dans cette étude, l'inhibiteur de FAAH PF-04457845 n'est pas parvenu à soulager la douleur liée à l'arthrose du genou, en comparaison avec un placebo (Huggins et coll., 2012). Puisque les inhibiteurs de FAAH produisent des effets antinociceptifs stables dans les modèles précliniques d'arthrose (Tableau 4), cet échec de transposition dans l'application clinique pourrait être dû aux différences d'espèces. Ou l'effet d'attente causé par le placebo lors de l'essai clinique aurait pu cacher les bienfaits du cannabinoïde. Cependant, le médicament naproxène auquel l'endocannabinoïde a été comparé a nettement diminué la douleur, plus qu'un placebo. De plus, aucune recherche n'a démontré si le PF-04457845 combiné au naproxène aurait présenté des effets antinociceptifs plus importants qu'avec du naproxène uniquement. Compte tenu des décès et des événements indésirables pour d'autres sujets ayant reçu de fortes doses à répétition de l'inhibiteur de FAAH BIA-102474-101 lors d'un essai clinique (Kerbrat et coll., 2016), notons la multitude d'effets secondaires de ce médicament, dont, entre autres, l'inhibition de facteurs indispensables de coagulation sanguine,

la thrombine et le Facteur VII (van Esbroeck et coll., 2017 ; Molinski et coll., 2017), ce qui pourrait contribuer à sa toxicité. Signalons également que l'inhibiteur hautement sélectif de FAAH PF-04457845 était bien toléré par les patients qui n'ont présenté aucun effet indésirable grave (Huggins et coll., 2012).

6 Conclusions et orientations futures

Un ensemble considérable de données précliniques probantes indique que les cannabinoïdes produisent des effets antinociceptifs dans les modèles murins de douleurs inflammatoire et neuropathique. Des agonistes de récepteur cannabinoïde, des inhibiteurs d'enzyme régulatrice d'endocannabinoïde et d'autres stratégies pharmacologiques pour manier le système des cannabinoïdes endogènes réduisent l'hyperalgésie et l'allodynie induites dans des états de douleurs inflammatoire et neuropathique. Notamment, les enzymes FAAH et MAGL détériorant les endocannabinoïdes représentent des cibles intéressantes pour le développement de médicaments.

Les résultats d'études cliniques démontrent systématiquement l'efficacité du cannabis et des agonistes de récepteur cannabinoïde à apaiser divers états de douleur neuropathique chez les humains. Néanmoins, les effets indésirables associés au recours du « cannabis médical » ainsi que les défis à garantir des composants normalisés de la plante et les inquiétudes quant à l'inhalation de produits de pyrolyse issus de la fumée du cannabis sont tout autant d'obstacles au développement de la plante dans sa totalité comme médicament. Par conséquent, des recherches plus approfondies sont nécessaires pour savoir si d'autres composantes du cannabis, outre le THC, présentent une efficacité thérapeutique (par exemple le CBD) tout en envisageant des voies d'administration plus sûres que la fumée. De plus, la chimie médicinale s'avère très prometteuse pour le développement d'agents cannabimimétiques qui ne présenteraient pas les effets secondaires cannabimimétiques en synthétisant des effecteurs allostériques positifs du récepteur CB₁, des agonistes sélectifs du récepteur CB₂ ainsi que des inhibiteurs sélectifs d'enzymes régulatrices d'endocannabinoïdes et de transport d'endocannabinoïdes. La formulation du médicament dirigera certainement le développement de nouveaux produits thérapeutiques à base de cannabinoïde. De plus, la combinaison de cannabinoïdes avec des analgésiques conventionnels (par exemple des opiacés, des médicaments AINS ou la gabapentine) est une voie à explorer pour augmenter leur efficacité et réduire les effets secondaires. En somme, le système cannabinoïde endogène contient de multiples cibles thérapeutiques prometteuses et donne une impulsion décisive au développement de médicaments

à base de cannabinoïdes pour le traitement des douleurs inflammatoires et neuropathiques.

7 Financement et information

Cette recherche a été financée par l'Institut national américain sur l'abus des drogues (*National Institute on Drug Abuse*), des Instituts américains de la santé (*National Institutes of Health*) [Subventions : R01DA0399942, P30DA033934, R01DA032933, R03DA038714, R15AR066806, P01DA009789, T32DA007027, F32DA038493, F31NS095628] ainsi que par des fonds de démarrage de la faculté de pharmacie de la VCU. Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

8 Sources

Adamson Barns NS, Mitchel VA, Kazantzis NP, Vaughan CW (2016). Actions of the dual FAAH/MAGL inhibitor JZL195 in a murine neuropathic pain model. *Br J Pharmacol* 173: 77-87.

Agarwal N, Pacher P, Tegeder I, Amaya F, Constantin CE, Brenner GJ et coll. (2007). Cannabinoids mediate analgesia largely via peripheral type 1 cannabinoid receptors in nociceptors. *Nat Neurosci* 10: 870-879.

Ahn K, Johnson DS, Mileni M, Beidler D, Long JZ, McKinney MK et coll. (2009). Discovery and characterization of a highly selective FAAH inhibitor that reduces inflammatory pain. *Chem Biol* 16: 411-420.

73



Ahn K, Smith SE, Liimatta MB, Beidler D, Sadagopan N, Dudley DT et coll. (2011). Mechanistic and pharmacological characterization of PF-04457845: a highly potent and selective fatty acid amide hydrolase inhibitor that reduces inflammatory and noninflammatory pain. *J Pharmacol Exp Ther* 338: 114-124.

Aley KO, Reichling DB, Levine JD (1996). Vincristine hyperalgesia in the rat: a model of painful vincristine neuropathy in humans. *Neuroscience* 73: 259-265.

Anderson WB, Gould MJ, Torres RD, Mitchell VA, Vaughan CW (2014). Actions of the dual FAAH/MAGL inhibitor JZL195 in a murine inflammatory pain model. *Neuropharmacology* 81: 224-230.

Auh Q-S, Chun YH, Melemedjan OK, Zhang Y, Ro JY (2016). Peripheral interactions between cannabinoid and opioid receptor agonists in a model of inflammatory mechanical hyperalgesia. *Brain Res Bull* 125: 211-217.

Austin PJ, Moalem-Taylor G (2010). The neuro-immune balance in neuropathic pain: involvement of inflammatory immune cells, immune-like glial cells and cytokines. *J Neuroimmunol* 229: 26-50.

Authier N, Balayssac D, Marchand F, Ling B, Zangarelli A, Descoeur J et coll. (2009). Animal models of chemotherapy-evoked painful peripheral neuropathies. *Neurotherapeutics* 6: 620–629.

- Authier N, Coudore F, Eschalier A, Fialip J (1999). Pain related behaviour during vincristine-induced neuropathy in rats. *Neuroreport* 10: 965–968.
- Authier N, Gillet JP, Fialip J, Eschalier A, Coudore F (2000). Description of a shortterm Taxol-induced nociceptive neuropathy in rats. *Brain Res* 887: 239–249.
- Ballantyne JC, Mao J (2003). Opioid therapy for chronic pain. *N Engl J Med* 349: 1943–1953.
- Bartels EM, Swaddling J, Harrison AP (2006). An ancient Greek pain remedy for athletes. *Pain Pract* 6: 212–218.
- Beltramo M, Bernardini N, Bertorelli R, Campanella M, Nicolussi E, Fredduzzi S et coll. (2006). CB2 receptor-mediated antihyperalgesia: possible direct involvement of neural mechanisms. *Eur J Neurosci* 23: 1530–1538.
- Bennett GJ, Xie YK (1988). A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 33: 87–107.
- Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N et coll. (2008). Opioid complications and side effects. *Pain Physician* 11: S105–S120.
- Berdyshev EV, Boichot E, Germain N, Allain N, Anger JP, Lagente V (1997). Influence of fatty acid ethanolamides and delta9-tetrahydrocannabinol on cytokine and arachidonate release by mononuclear cells. *Eur J Pharmacol* 330: 231–240.
- Bingham B, Jones PG, Uveges AJ, Kotnis S, Lu P, Smith VA et coll. (2007). Species-specific in vitro pharmacological effects of the cannabinoid receptor 2 (CB2) selective ligand AM1241 and its resolved enantiomers. *Br J Pharmacol* 151: 1061–1070.
- Bisogno T, Howell F, Williams G, Minassi A, Cascio MG, Ligresti A et coll. (2003). Cloning of the first sn1-DAG lipases points to the spatial and temporal

regulation of endocannabinoid signaling in the brain. *J Cell Biol* 163: 463–468.

Blankman JL, Cravatt BF (2013). Chemical probes of endocannabinoid metabolism. *Pharmacol Rev* 65: 849–871.

Blankman JL, Simon GM, Cravatt BF (2007). A comprehensive profile of brain enzymes that hydrolyze the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol. *Chem Biol* 14: 1347–1356.

Boehmerle W, Huehnchen P, Peruzzaro S, Balkaya M, Endres M (2014). Electrophysiological, behavioral and histological characterization of paclitaxel, cisplatin, vincristine and bortezomib-induced neuropathy in C57Bl/6 mice. *Sci Rep* 4: 6370.

Bolognini D, Costa B, Maione S, Comelli F, Marini P, Di Marzo V et coll. (2010). The plant cannabinoid Delta9-tetrahydrocannabivarin can decrease signs of inflammation and inflammatory pain in mice. *Br J Pharmacol* 160: 677–687.

Booker L, Kinsey SG, Abdullah RA, Blankman JL, Long JZ, Ezzili C et coll. (2012). The fatty acid amide hydrolase (FAAH) inhibitor PF-3845 acts in the nervous system to reverse LPS-induced tactile allodynia in mice. *Br J Pharmacol* 165: 2485–2496.

Boyette-Davis JA, Cata JP, Driver LC, Novy DM, Bruel BM, Mooring DL et coll. (2013). Persistent chemoneuropathy in patients receiving the plant alkaloids paclitaxel and vincristine. *Cancer Chemother Pharmacol* 71: 619–626.

Braz J, Solorzano C, Wang X, Basbaum AI (2014). Transmitting pain and itch messages: a contemporary view of the spinal cord circuits that generate gate control. *Neuron* 82: 522–536.

Bridges D, Ahmad K, Rice AS (2001). The synthetic cannabinoid WIN55,212-2 attenuates hyperalgesia and allodynia in a rat model of neuropathic pain. *Br J Pharmacol* 133: 586–594.

- Brownjohn PW, Ashton JC (2012). Spinal cannabinoid CB2 receptors as a target for neuropathic pain: an investigation using chronic constriction injury. *Neuroscience* 203: 180–193.
- Bujalska-Zadrozny M, Cordé Ade, Pawlik K (2015). Influence of nitric oxide synthase or cyclooxygenase inhibitors on cannabinoids activity in streptozotocin-induced neuropathy. *Pharmacol Reports* 67: 209–216.
- Bujalska M (2008). Effect of cannabinoid receptor agonists on streptozotocin-induced hyperalgesia in diabetic neuropathy. *Pharmacology* 82: 193–200.
- Burston JJ, Mapp PI, Sarmad S, Barrett DA, Niphakis MJ, Cravatt BF et coll. (2016). Robust anti-nociceptive effects of monoacylglycerol lipase inhibition in a model of osteoarthritis pain. *Br J Pharmacol* 173: 3134–3144.
- Burston JJ, Sagar DR, Shao P, Bai M, King E, Brailsford L et coll. (2013). Cannabinoid CB2 receptors regulate central sensitization and pain responses associated with osteoarthritis of the knee joint. *PLoS ONE* 8: e80440.
- Cabral GA, Griffin-Thomas L (2009). Emerging role of the cannabinoid receptor CB2 in immune regulation: therapeutic prospects for neuroinflammation. *Expert Rev Mol Med* 11: e3.
- Caprioli A, Coccurello R, Rapino C, Di Serio S, Di Tommaso M, Vertechy M et coll. (2012). The novel reversible fatty acid amide hydrolase inhibitor ST4070 increases endocannabinoid brain levels and counteracts neuropathic pain in different animal models. *J Pharmacol Exp Ther* 342: 188–195.
- Carlezon WA, Chartoff EH (2007). Intracranial self-stimulation (ICSS) in rodents to study the neurobiology of motivation. *Nat Protoc* 2: 2987–2995.
- Castany S, Carcolé M, Leánez S, Pol O (2016). The role of carbon monoxide on the anti-nociceptive effects and expression of cannabinoid 2 receptors during painful diabetic neuropathy in mice. *Psychopharmacology* 233: 2209–2219.

- Cavaletti G, Tredici G, Marmioli P, Petruccioli MG, Barajon I, Fabbri D (1992). Morphometric study of the sensory neuron and peripheral nerve changes induced by chronic cisplatin (DDP) administration in rats. *Acta Neuropathol* 84: 364–371.
- Cesare Mannelli L, Di, D'Agostino G, Pacini A, Russo R, Zanardelli M, Ghelardini C et coll. (2013). Palmitoylethanolamide is a disease-modifying agent in peripheral neuropathy: pain relief and neuroprotection share a PPAR- α -mediated mechanism. *Mediators Inflamm* 2013: 1–12.
- Chang YH, Lee ST, Lin WW (2001). Effects of cannabinoids on LPS-stimulated inflammatory mediator release from macrophages: involvement of eicosanoids. *J Cell Biochem* 81: 715–723.
- Choi Y, Yoon YW, Na HS, Kim SH, Chung JM (1994). Behavioral signs of ongoing pain and cold allodynia in a rat model of neuropathic pain. *Pain* 59: 369–376.
- Cichewicz DL, McCarthy EA (2003). Anti-nociceptive synergy between delta(9)-tetrahydrocannabinol and opioids after oral administration. *J Pharmacol Exp Ther* 304: 1010–1015.
- Cichewicz DL, Welch SP (2003). Modulation of oral morphine anti-nociceptive tolerance and naloxone-precipitated withdrawal signs by oral Delta 9-tetrahydrocannabinol. *J Pharmacol Exp Ther* 305: 812–817.
- Clapper JR, Moreno-Sanz G, Russo R, Guizarro A, Vacondio F, Duranti A et coll. (2010). Anandamide suppresses pain initiation through a peripheral endocannabinoid mechanism. *Nat Neurosci* 13: 1265–1270.
- Clayton N, Marshall FH, Bountra C, O'Shaughnessy CT (2002). CB1 and CB2 cannabinoid receptors are implicated in inflammatory pain. *Pain* 96: 253–260.
- Cohen SP, Mao J (2014). Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ* 348: f7656.

- Comelli F, Giagnoni G, Bettoni I, Colleoni M, Costa B (2007). The inhibition of monoacylglycerol lipase by URB602 showed an anti-inflammatory and anti-nociceptive effect in a murine model of acute inflammation. *Br J Pharmacol* 152: 787–794.
- Cooke L, Eliasziw M, Becker WJ (2007). Cutaneous allodynia in transformed migraine patients. *Headache J Head Face Pain* 47: 531–539.
- Corey-Bloom J, Wolfson T, Gamst A, Jin S, Marcotte TD, Bentley H et coll. (2012). Smoked cannabis for spasticity in multiple sclerosis: a randomized, placebocontrolled trial. *CMAJ* 184: 1143–1150.
- Costa B, Bettoni I, Petrosino S, Comelli F, Giagnoni G, Di Marzo V (2010). The dual fatty acid amide hydrolase/TRPV1 blocker, N-arachidonoyl-serotonin, relieves carrageenan-induced inflammation and hyperalgesia in mice. *Pharmacol Res* 61: 537–546.
- Costa B, Colleoni M, Conti S, Trovato AE, Bianchi M, Sotgiu ML et coll. (2004). Repeated treatment with the synthetic cannabinoid WIN 55,212-2 reduces both hyperalgesia and production of pronociceptive mediators in a rat model of neuropathic pain. *Br J Pharmacol* 141: 4–8.
- Costa B, Comelli F, Bettoni I, Colleoni M, Giagnoni G (2008). The endogenous fatty acid amide, palmitoylethanolamide, has anti-allodynic and anti-hyperalgesic effects in a murine model of neuropathic pain: involvement of CB(1), TRPV1 and PPARgamma receptors and neurotrophic factors. *Pain* 139: 541–550.
- Courteix C, Eschalier A, Lavarenne J (1993). Streptozocin-induced diabetic rats: behavioural evidence for a model of chronic pain. *Pain* 53: 81–88.
- Cox ML, Haller VL, Welch SP (2007). Synergy between Δ^9 -tetrahydrocannabinol and morphine in the arthritic rat. *Eur J Pharmacol* 567: 125–130.
- Cox ML, Welch SP (2004). The anti-nociceptive effect of Delta9-tetrahydrocannabinol in the arthritic rat. *Eur J Pharmacol* 493: 65–74.

Cravatt BF, Demarest K, Patricelli MP, Bracey MH, Giang DK, Martin BR et coll. (2001). Supersensitivity to anandamide and enhanced endogenous cannabinoid signaling in mice lacking fatty acid amide hydrolase. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 9371–9376.

74



Cravatt BF, Giang DK, Mayfield SP, Boger DL, Lerner RA, Gilula NB (1996). Molecular characterization of an enzyme that degrades neuromodulatory fattyacid amides. *Nature* 384: 83–87.

Crowe MS, Leishman E, Banks ML, Gujjar R, Mahadevan A, Bradshaw HB et coll. (2015). Combined inhibition of monoacylglycerol lipase and cyclooxygenases synergistically reduces neuropathic pain in mice. *Br J Pharmacol* 172: 1700–1712.

Cui Y, Li Q-H, Yamada H, Watanabe Y, Kataoka Y (2013). Chronic degeneration of dorsal raphe serotonergic neurons modulates cortical spreading depression: a possible pathophysiology of migraine. *J Neurosci Res* 91: 737–744.

da Fonseca Pacheco D, Klein A, de Castro Perez A, da Fonseca Pacheco CM, de Francischi JN, Duarte IDG (2008). The mu-opioid receptor agonist morphine, but not agonists at delta- or kappa-opioid receptors, induces peripheral antinociception mediated by cannabinoid receptors. *Br J Pharmacol* 154: 1143–1149.

D'Amour FE, Smith DL (1941). A method for detemining loo of pain sensation. *J Pharmacol Exp Ther* 72: 74–79.

De Koning P, Neijt JP, Jennekens FG, Gispen WH (1987). Evaluation of cis-diamminedichloroplatinum (II) (cisplatin) neurotoxicity in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 89: 81–87.

Deng L, Cornett BL, Mackie K, Hohmann AG (2015a). CB1 knockout mice unveil sustained CB2-mediated antiallodynic effects of the mixed CB1/CB2 agonist cp55,940 in a mouse model of paclitaxel-induced neuropathic pain. *Mol Pharmacol* 88: 64–74.

- Deng L, Guindon J, Cornett BL, Makriyannis A, Mackie K, Hohmann AG (2015b). Chronic cannabinoid receptor 2 activation reverses paclitaxel neuropathy without tolerance or cannabinoid receptor 1–dependent withdrawal. *Biol Psychiatry* 77: 475–487.
- Deng L, Guindon J, Vemuri VK, Thakur GA, White FA, Makriyannis A et coll. (2012). The maintenance of cisplatin- and paclitaxel-induced mechanical and cold allodynia is suppressed by cannabinoid CB2 receptor activation and independent of CXCR4 signaling in models of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Mol Pain* 8: 71.
- de Novellis V, Vita D, Gatta L, Luongo L, Bellini G, De Chiaro M et coll. (2011). The blockade of the transient receptor potential vanilloid type 1 and fatty acid amide hydrolase decreases symptoms and central sequelae in the medial prefrontal cortex of neuropathic rats. *Mol Pain* 7: 7.
- Desroches J, Bouchard J-F, Gendron L, Beaulieu P (2014a). Involvement of cannabinoid receptors in peripheral and spinal morphine analgesia. *Neuroscience* 261: 23–42.
- Desroches J, Charron S, Bouchard J-F, Beaulieu P (2014b). Endocannabinoids decrease neuropathic pain-related behavior in mice through the activation of one or both peripheral CB1 and CB2 receptors. *Neuropharmacology* 77: 441–452.
- Desroches J, Guindon J, Lambert C, Beaulieu P (2008). Modulation of the antinociceptive effects of 2-arachidonoyl glycerol by peripherally administered FAAH and MGL inhibitors in a neuropathic pain model. *Br J Pharmacol* 155: 913–924.
- Devane WA, Dysarz FA, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC (1988). Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol* 34: 605–613.

- Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G et coll. (1992). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 258: 1946–1949.
- De Vry J, Kuhl E, Franken-Kunkel P, Eckel G (2004). Pharmacological characterization of the chronic constriction injury model of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 491: 137–148.
- Diener H-C, Dodick DW, Goadsby PJ, Lipton RB, Olesen J, Silberstein SD (2012). Chronic migraine—classification, characteristics and treatment. *Nat Rev Neurol* 8: 162–171.
- Dina OA, Chen X, Reichling D, Levine JD (2001). Role of protein kinase Cepsilon and protein kinase A in a model of paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy in the rat. *Neuroscience* 108: 507–515.
- Dinh TP, Carpenter D, Leslie FM, Freund TF, Katona I, Sensi SL et coll. (2002). Brain monoglyceride lipase participating in endocannabinoid inactivation. *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 10819–10824.
- Doğrul A, Gül H, Yildiz O, Bilgin F, Güzeldemir ME (2004). Cannabinoids blocks tactile allodynia in diabetic mice without attenuation of its anti-nociceptive effect. *Neurosci Lett* 368: 82–86.
- Donvito G, Bettoni I, Comelli F, Colombo A, Costa B (2015). Palmitoylethanolamide relieves pain and preserves pancreatic islet cells in a murine model of diabetes. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 14: 452–462.
- Donvito G, Wilkerson JL, Damaj MI, Lichtman AH (2016). Palmitoylethanolamide reverses paclitaxel-induced allodynia in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 359: 310–318.
- Dowell D, Haegerich TM, Chou R (2016). CDC Guideline for prescribing opioids for chronic pain—United States, 2016. *JAMA* 315: 1624.

- Dunn SL, Wilkinson JM, Crawford A, Bunning RAD, Le Maitre CL (2016). Expression of cannabinoid receptors in human osteoarthritic cartilage: implications for future therapies. *Cannabis Cannabinoid Res* 1: 3–15.
- Dunn SL, Wilkinson JM, Crawford A, Le Maitre CL, Bunning RAD (2014). Cannabinoid WIN-55,212-2 mesylate inhibits interleukin-1 β induced matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase expression in human chondrocytes. *Osteoarthr Cartil* 22: 133–144.
- Eljaschewitsch E, Witting A, Mawrin C, Lee T, Schmidt PM, Wolf S et coll. (2006). The endocannabinoid anandamide protects neurons during CNS inflammation by induction of MKP-1 in microglial cells. *Neuron* 49: 67–79.
- Elmes SJR, Winyard LA, Medhurst SJ, Clayton NM, Wilson AW, Kendall DA et coll. (2005). Activation of CB1 and CB2 receptors attenuates the induction and maintenance of inflammatory pain in the rat. *Pain* 118: 327–335.
- Estevez M (2006). Invertebrate modeling of a migraine channelopathy. *Headache* 46 (Suppl 1): S25–S31.
- Farquhar-Smith WP, Egertová M, Bradbury EJ, McMahon SB, Rice AS, Elphick MR (2000). Cannabinoid CB(1) receptor expression in rat spinal cord. *Mol Cell Neurosci* 15: 510–521.
- Fezza F, De Simone C, Amadio D, Maccarrone M (2008). Fatty acid amide hydrolase: a gate-keeper of the endocannabinoid system. *Subcell Biochem* 49: 101–132.
- Fox A, Kessingland A, Gentry C, McNair K, Patel S, Urban L et coll. (2001). The role of central and peripheral Cannabinoid1 receptors in the antihyperalgesic activity of cannabinoids in a model of neuropathic pain. *Pain* 92: 91–100.
- Fukuda S, Kohsaka H, Takayasu A, Yokoyama W, Miyabe C, Miyabe Y et coll. (2014). Cannabinoid receptor 2 as a potential therapeutic target in rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* 15: 275.

- Gadotti VM, You H, Petrov RR, Berger ND, Diaz P, Zamponi GW (2013). Analgesic effect of a mixed T-type channel inhibitor/CB2 receptor agonist. *Mol Pain* 9: 32.
- Gao Y, Vasilyev DV, Goncalves MB, Howell FV, Hobbs C, Reisenberg M et coll. (2010). Loss of retrograde endocannabinoid signaling and reduced adult neurogenesis in diacylglycerol lipase knock-out mice. *J Neurosci* 30: 2017–2024.
- Gerak LR, France CP (2016). Combined Treatment with Morphine and Δ^9 -Tetrahydrocannabinol in Rhesus Monkeys: Anti-nociceptive Tolerance and Withdrawal. *J Pharmacol Exp Ther* 357: 357–366.
- Ghosh S, Kinsey SG, Liu Q-S, Hruby L, McMahon LR, Grim TW et coll. (2015). Full Fatty Acid amide hydrolase inhibition combined with partial monoacylglycerol lipase inhibition: augmented and sustained anti-nociceptive effects with reduced cannabinimimetic side effects in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 354: 111–120.
- Ghosh S, Wise LE, Chen Y, Gujjar R, Mahadevan A, Cravatt BF et coll. (2013). The monoacylglycerol lipase inhibitor JZL184 suppresses inflammatory pain in the mouse carrageenan model. *Life Sci* 92: 498–505.
- Goldring MB, Goldring SR (2007). Osteoarthritis. *J Cell Physiol* 213: 626–634.
- Greco R, Bandiera T, Mangione AS, Demartini C, Siani F, Nappi G et coll. (2015). Effects of peripheral FAAH blockade on NTG-induced hyperalgesia—evaluation of URB937 in an animal model of migraine. *Cephalalgia* 35: 1065–1076.
- Greco R, Gasperi V, Sandrini G, Bagetta G, Nappi G, Maccarrone M et coll. (2010). Alterations of the endocannabinoid system in an animal model of migraine: Evaluation in cerebral areas of rat. *Cephalalgia* 30: 296–302.

- Greco R, Mangione AS, Sandrini G, Maccarrone M, Nappi G, Tassorelli C (2011). Effects of anandamide in migraine: data from an animal model. *J Headache Pain* 12: 177–183.
- Greco R, Mangione AS, Sandrini G, Nappi G, Tassorelli C (2014). Activation of CB2 receptors as a potential therapeutic target for migraine: evaluation in an animal model. *J Headache Pain* 15: 14.
- Grenald SA, Young MA, Wang Y, Ossipov MH, Ibrahim MM, Largent-Milnes TM et coll. (2016). Synergistic attenuation of chronic pain using mu opioid and cannabinoid receptor 2 agonists. *Neuropharmacology* 116: 59–70.
- Grim TW, Ghosh S, Hsu K-L, Cravatt BF, Kinsey SG, Lichtman AH (2014). Combined inhibition of FAAH and COX produces enhanced anti-allodynic effects in mouse neuropathic and inflammatory pain models. *Pharmacol Biochem Behav* 124: 405–411.
- Gui H, Liu X, Liu L-R, Su D-F, Dai S-M (2015). Activation of cannabinoid receptor 2 attenuates synovitis and joint distruction in collagen-induced arthritis. *Immunobiology* 220: 817–822.
- Gui H, Liu X, Wang Z-W, He D-Y, Su D-F, Dai S-M (2014). Expression of cannabinoid receptor 2 and its inhibitory effects on synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 53: 802–809.
- Guindon J, Desroches J, Dani M, Beaulieu P (2007). Pre-emptive anti-nociceptive effects of a synthetic cannabinoid in a model of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 568: 173–176.
- Guindon J, Hohmann AG (2009). The endocannabinoid system and pain. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 8: 403–421.
- Guindon J, Lai Y, Takacs SM, Bradshaw HB, Hohmann AG (2013). Alterations in endocannabinoid tone following chemotherapy-induced peripheral neuropathy: effects of endocannabinoid deactivation inhibitors targeting fatty-

acid amide hydrolase and monoacylglycerol lipase in comparison to reference analgesics following c. *Pharmacol Res* 67: 94–109.

Guirguis-Blake J, Kelly C (2007). Are opioids effective in the treatment of neuropathic pain? *Am Fam Physician* 75: 999–1001.

Gunduz O, Karadag HC, Ulugol A (2011). Synergistic anti-allodynic effects of nociceptin/orphanin FQ and cannabinoid systems in neuropathic mice. *Pharmacol Biochem Behav* 99: 540–544.

Gutierrez T, Farthing JN, Zvonok AM, Makriyannis A, Hohmann AG (2007). Activation of peripheral cannabinoid CB 1 and CB 2 receptors suppresses the maintenance of inflammatory nociception: a comparative analysis. *Br J Pharmacol* 150: 153–163.

Haj CG, Sumariwalla PF, Hanuš L, Kogan NM, Yektin Z, Mechoulam R et coll. (2015). HU-444, a novel, potent anti-inflammatory, nonpsychotropic cannabinoid. *J Pharmacol Exp Ther* 355: 66–75.

Hama AT, Urban MO (2004). Antihyperalgesic effect of the cannabinoid agonist WIN55,212-2 is mediated through an interaction with spinal metabotropic glutamate-5 receptors in rats. *Neurosci Lett* 358: 21–24.

Han Y, Smith MT (2013). Pathobiology of cancer chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). *Front Pharmacol* 4: 156.

Harris HM, Sufka KJ, Gul W, ElSohly MA (2016). Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on cisplatin-induced neuropathy in mice. *Planta Med* 82: 1169–1172.

Hasanein P, Parviz M, Keshavarz M, Roohbakhsh A (2009). URB597, an inhibitor of fatty acid amide hydrolase, reduces hyperalgesia in diabetic rats. *Can J Physiol Pharmacol* 87: 432–439.

- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) (2013). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 33: 629–808.
- Hedegaard H, Chen L-H, Warner M (2015). Drug-poisoning deaths involving heroin: United States, 2000–2013. *NCHS Data Brief* 1–8. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/259328904>.
- Helyes Z, Németh J, Thán M, Bölcskei K, Pintér E, Szolcsányi J (2003). Inhibitory effect of anandamide on resiniferatoxin-induced sensory neuropeptide release in vivo and neuropathic hyperalgesia in the rat. *Life Sci* 73: 2345–2353.
- Hervera A, Negrete R, Leáñez S, Martín-Campos J, Pol O (2010). The role of nitric oxide in the local antiallodynic and antihyperalgesic effects and expression of delta-opioid and cannabinoid-2 receptors during neuropathic pain in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 334: 887–896.
- Herzberg U, Eliav E, Bennett GJ, Kopin IJ (1997). The analgesic effects of R(+)-WIN55,212-2 mesylate, a high affinity cannabinoid agonist, in a rat model of neuropathic pain. *Neurosci Lett* 221: 157–160.
- Hohmann AG, Herkenham M (1999). Localization of central cannabinoid CB1 receptor messenger RNA in neuronal subpopulations of rat dorsal root ganglia: a double label in situ hybridization study. *Neuroscience* 90: 923–931.
- Holt S, Comelli F, Costa B, Fowler CJ (2005). Inhibitors of fatty acid amide hydrolase reduce carrageenan-induced hind paw inflammation in pentobarbital-treated mice: comparison with indomethacin and possible involvement of cannabinoid receptors. *Br J Pharmacol* 146: 467–476.
- Horowitz SH (1993). Diabetic neuropathy. *Clin Orthop Relat Res* 296: 78–85.
- Hsieh GC, Pai M, Chandran P, Hooker BA, Zhu CZ, Salyers AK et coll. (2011). Central and peripheral sites of action for CB2 receptor mediated analgesic

activity in chronic inflammatory and neuropathic pain models in rats. *Br J Pharmacol* 162: 428–440.

Hsu K-L, Tsuboi K, Adibekian A, Pugh H, Masuda K, Cravatt BF (2012). DAGL β inhibition perturbs a lipid network involved in macrophage inflammatory responses. *Nat Chem Biol* 8: 999–1007.

Hu B, Doods H, Treede R-D, Ceci A (2009). Depression-like behaviour in rats with mononeuropathy is reduced by the CB2-selective agonist GW405833. *Pain* 143: 206–212.

Huggins JP, Smart TS, Langman S, Taylor L, Young T (2012). An efficient randomised, placebo-controlled clinical trial with the irreversible fatty acid amide hydrolase-1 inhibitor PF-04457845, which modulates endocannabinoids but fails to induce effective analgesia in patients with pain due to osteoarthritis of the knee. *Pain* 153: 1837–1846.

Hutchinson MR, Bland ST, Johnson KW, Rice KC, Maier SF, Watkins LR (2007). Opioid-induced glial activation: mechanisms of activation and implications for opioid analgesia, dependence, and reward. *Sci World J* 7: 98–111.

Ibrahim MM, Deng H, Zvonok A, Cockayne DA, Kwan J, Mata HP et coll. (2003). Activation of CB2 cannabinoid receptors by AM1241 inhibits experimental neuropathic pain: pain inhibition by receptors not present in the CNS. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 10529–10533.

Ibrahim MM, Porreca F, Lai J, Albrecht PJ, Rice FL, Khodorova A et coll. (2005). CB2 cannabinoid receptor activation produces antinociception by stimulating peripheral release of endogenous opioids. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 3093–3098.

Ignatowska-Jankowska B, Wilkerson JL, Mustafa M, Abdullah R, Niphakis M, Wiley JL et coll. (2015a). Selective monoacylglycerol lipase inhibitors: anti-nociceptive versus cannabimimetic effects in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 353: 424–432.

- Ignatowska-Jankowska BM, Baillie GL, Kinsey S, Crowe M, Ghosh S, Owens RA et coll. (2015b). A Cannabinoid CB1 receptor-positive allosteric modulator reduces neuropathic pain in the mouse with no psychoactive effects. *Neuropsychopharmacology* 40: 2948–2959.
- Ignatowska-Jankowska BM, Baillie GL, Kinsey S, Crowe M, Ghosh S, Owens RA et coll. (2015c). A Cannabinoid CB1 receptor-positive allosteric modulator reduces neuropathic pain in the mouse with no psychoactive effects. *Neuropsychopharmacology* 40: 2948–2959.
- Ignatowska-Jankowska BM, Ghosh S, Crowe MS, Kinsey SG, Niphakis MJ, Abdullah RA et coll. (2014). In vivo characterization of the highly selective monoacylglycerol lipase inhibitor KML29: anti-nociceptive activity without cannabimimetic side effects. *Br J Pharmacol* 171: 1392–1407.
- Ikeda H, Ikegami M, Kai M, Ohsawa M, Kamei J (2013). Activation of spinal cannabinoid CB2 receptors inhibits neuropathic pain in streptozotocin-induced diabetic mice. *Neuroscience* 250: 446–454.
- Iwamura H, Suzuki H, Ueda Y, Kaya T, Inaba T (2001). In vitro and in vivo pharmacological characterization of JTE-907, a novel selective ligand for cannabinoid CB2 receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 296: 420–425.
- Jahanabadi S, Hadian MR, Shamsaei J, Tavangar SM, Abdollahi A, Dehpour A et coll. (2016). The effect of spinally administered WIN 55,212-2, a cannabinoid agonist, on thermal pain sensitivity in diabetic rats. *Iran J Basic Med Sci* 19: 394–401.
- Jayamanne A, Greenwood R, Mitchell VA, Aslan S, Piomelli D, Vaughan CW (2006). Actions of the FAAH inhibitor URB597 in neuropathic and inflammatory chronic pain models. *Br J Pharmacol* 147: 281–288.
- Jensen TS, Finnerup NB (2014). Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. *Lancet Neurol* 13: 924–935.

- Jhaveri MD, Richardson D, Robinson I, Garle MJ, Patel A, Sun Y et coll. (2008). Inhibition of fatty acid amide hydrolase and cyclooxygenase-2 increases levels of endocannabinoid related molecules and produces analgesia via peroxisome proliferator-activated receptor-alpha in a model of inflammatory pain. *Neuropharmacology* 55: 85–93.
- Johnson DR, Stebulis JA, Rossetti RG, Burstein SH, Zurier RB (2007). Suppression of fibroblast metalloproteinases by ajulemic acid, a nonpsychoactive cannabinoid acid. *J Cell Biochem* 100: 184–190.
- Joseph EK, Levine JD (2009). Comparison of oxaliplatin- and cisplatin-induced painful peripheral neuropathy in the rat. *J Pain* 10: 534–541.
- Kaczocha M, Glaser ST, Deutsch DG (2009). Identification of intracellular carriers for the endocannabinoid anandamide. *Proc Natl Acad Sci* 106: 6375–6380.
- Kaczocha M, Glaser ST, Maher T, Clavin B, Hamilton J, O'Rourke J et coll. (2015). Fatty acid binding protein deletion suppresses inflammatory pain through endocannabinoid/N-acylethanolamine-dependent mechanisms. *Mol Pain* 11: 52.
- Kaczocha M, Rebecchi MJ, Ralph BP, Teng Y-HG, Berger WT, Galbavy W et coll. (2014). Inhibition of fatty acid binding proteins elevates brain anandamide levels and produces analgesia. *PLoS ONE* 9: e94200.
- Karbarz MJ, Luo L, Chang L, Tham C-S, Palmer JA, Wilson SJ et coll. (2009). Biochemical and biological properties of 4-(3-phenyl-[1,2,4] thiadiazol-5-yl)-piperazine-1-carboxylic acid phenylamide, a mechanism-based inhibitor of fatty acid amide hydrolase. *Anesth Analg* 108: 316–329.
- Karouzakis E, Neidhart M, Gay RE, Gay S (2006). Molecular and cellular basis of rheumatoid joint destruction. *Immunol Lett* 106: 8–13.
- Kathmann M, Flau K, Redmer A, Tränkle C, Schlicker E (2006). Cannabidiol is an allosteric modulator at mu- and delta-opioid receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 372: 354–361.

- Katsilambros N, Rahman YA, Hinz M, Fussgänger R, Schröder KE, Straub K et coll. (1970). Action of streptozotocin on insulin and glucagon responses of rat islets. *Horm Metab Res* 2: 268–270.
- Kazantzis NP, Casey SL, Seow PW, Mitchell VA, Vaughan CW (2016). Opioid and cannabinoid synergy in a mouse neuropathic pain model. *Br J Pharmacol* 173: 2521–2531.
- Kerbrat A, Ferré J-C, Fillatre P, Ronzière T, Vannier S, Carsin-Nicol B et coll. (2016). Acute neurologic disorder from an inhibitor of fatty acid amide hydrolase. *N Engl J Med* 375: 1717–1725.
- Khasabova IA, Khasabov S, Paz J, Harding-Rose C, Simone DA, Seybold VS (2012). Cannabinoid type-1 receptor reduces pain and neurotoxicity produced by chemotherapy. *J Neurosci* 32: 7091–7101.
- Khasabova IA, Yao X, Paz J, Lewandowski CT, Lindberg AE, Coicou L et coll. (2014). JZL184 is anti-hyperalgesic in a murine model of cisplatin-induced peripheral neuropathy. *Pharmacol Res* 90: 67–75.
- 76 King KM, Myers AM, Soroka-Monzo AJ, Tuma RF, Tallarida RJ, Walker EA et coll. (2017). Single and combined effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol in a mouse model of chemotherapy-induced neuropathic pain. *Br J Pharmacol* 174: 2832–2841.
- Kinsey SG, Long JZ, Cravatt BF, Lichtman AH (2010). Fatty acid amide hydrolase and monoacylglycerol lipase inhibitors produce anti-allodynic effects in mice through distinct cannabinoid receptor mechanisms. *J Pain* 11: 1420–1428.
- Kinsey SG, Long JZ, O’Neal ST, Abdullah RA, Poklis JL, Boger DL et coll. (2009). Blockade of endocannabinoid-degrading enzymes attenuates neuropathic pain. *J Pharmacol Exp Ther* 330: 902–910.
- Kinsey SG, Mahadevan A, Zhao B, Sun H, Naidu PS, Razdan RK et coll. (2011a). The CB2 cannabinoid receptor-selective agonist O-3223 reduces pain and

inflammation without apparent cannabinoid behavioral effects. *Neuropharmacology* 60: 244–251.

Kinsey SG, Naidu PS, Cravatt BF, Dudley DT, Lichtman AH (2011b). Fatty acid amide hydrolase blockade attenuates the development of collagen-induced arthritis and related thermal hyperalgesia in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 99: 718–725.

Kinsey SG, Wise LE, Ramesh D, Abdullah R, Selley DE, Cravatt BF et coll. (2013). Repeated low-dose administration of the monoacylglycerol lipase inhibitor JZL184 retains cannabinoid receptor type 1-mediated anti-nociceptive and gastroprotective effects. *J Pharmacol Exp Ther* 345: 492–501.

Klauke A-L, Racz I, Pradier B, Markert A, Zimmer AM, Gertsch J et coll. (2014). The cannabinoid CB2 receptor-selective phytocannabinoid beta-caryophyllene exerts analgesic effects in mouse models of inflammatory and neuropathic pain. *Eur Neuropsychopharmacol* 24: 608–620.

Klein TW (2005). Cannabinoid-based drugs as anti-inflammatory therapeutics. *Nat Rev Immunol* 5: 400–411.

Klein TW, Cabral GA (2006). Cannabinoid-induced immune suppression and modulation of antigen-presenting cells. *J Neuroimmune Pharmacol* 1: 50–64.

Klein TW, Newton CA, Widen R, Friedman H (1985). The effect of delta-9-tetrahydrocannabinol and 11-hydroxy-delta-9-tetrahydrocannabinol on T-lymphocyte and B-lymphocyte mitogen responses. *J Immunopharmacol* 7: 451–466.

Kong Y, Wang W, Zhang C, Wu Y, Liu Y, Zhou X (2016). Cannabinoid WIN-55,212-2 mesylate inhibits ADAMTS-4 activity in human osteoarthritic articular chondrocytes by inhibiting expression of syndecan-1. *Mol Med Rep* 13: 4569–4576.

- LaBuda CJ, Little PJ (2005). Pharmacological evaluation of the selective spinal nerve ligation model of neuropathic pain in the rat. *J Neurosci Methods* 144: 175–181.
- Langford RM, Mares J, Novotna A, Vachova M, Novakova I, Notcutt W et coll. (2013). A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/CBD oromucosal spray in combination with the existing treatment regimen, in the relief of central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 260: 984–997.
- La Rana G, Russo R, D’Agostino G, Sasso O, Raso GM, Iacono A et coll. (2008). AM404, an anandamide transport inhibitor, reduces plasma extravasation in a model of neuropathic pain in rat: role for cannabinoid receptors. *Neuropharmacology* 54: 521–529.
- Lee BH, Won R, Baik EJ, Lee SH, Moon CH (2000). An animal model of neuropathic pain employing injury to the sciatic nerve branches. *Neuroreport* 11: 657–661.
- Lehmann C, Fisher NB, Tugwell B, Szczesniak A, Kelly M, Zhou J (2017). Experimental cannabidiol treatment reduces early pancreatic inflammation in type 1 diabetes. *Clin Hemorheol Microcirc* 64: 655–662.
- Leichsenring A, Andriske M, Bäcker I, Stichel CC, Lübbert H (2009). Analgesic and antiinflammatory effects of cannabinoid receptor agonists in a rat model of neuropathic pain. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 379: 627–636.
- Lever IJ, Pheby TM, Rice ASC (2007). Continuous infusion of the cannabinoid WIN55,212-2 to the site of a peripheral nerve injury reduces mechanical and coldhypersensitivity. *Br J Pharmacol* 151: 292–302.
- Li A-L, Carey LM, Mackie K, Hohmann AG (2017). The cannabinoid CB 2 agonist GW405833 suppresses inflammatory and neuropathic pain through a CB1 mechanism that is independent of CB 2 receptors in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 362: 296–305.

- Li J-X, McMahon LR, Gerak LR, Becker GL, France CP (2008). Interactions between (Delta)9-tetrahydrocannabinol and mu opioid receptor agonists in rhesus monkeys: discrimination and antinociception. *Psychopharmacology* 199: 199–208.
- Lichtman AH, Shelton CC, Advani T, Cravatt BF (2004). Mice lacking fatty acid amide hydrolase exhibit a cannabinoid receptor-mediated phenotypic hypoalgesia. *Pain* 109: 319–327.
- Lim G, Sung B, Ji R-R, Mao J (2003). Upregulation of spinal cannabinoid-1-receptors following nerve injury enhances the effects of Win 55,212-2 on neuropathic pain behaviors in rats. *Pain* 105: 275–283.
- Linsell O, Brownjohn PW, Nehoff H, Greish K, Ashton JC (2015). Effect of styrene maleic acid WIN55,212-2 micelles on neuropathic pain in a rat model. *J Drug Target* 23: 353–359.
- Liu C, Walker JM (2006). Effects of a cannabinoid agonist on spinal nociceptive neurons in a rodent model of neuropathic pain. *J Neurophysiol* 96: 2984–2994.
- Lodzki M, Godin B, Rakou L, Mechoulam R, Gallily R, Touitou E (2003). Cannabidioltransdermal delivery and anti-inflammatory effect in a murine model. *J Control Release* 93: 377–387.
- Lo Verme JL, Fu J, Astarita G, La Rana G, Russo R, Calignano A et coll. (2005). The Nuclear Receptor Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Mediates the Anti-Inflammatory Actions of Palmitoylethanolamide. *Mol Pharmacol* 67: 15–19.
- Lowin T, Apitz M, Anders S, Straub RH (2015). Anti-inflammatory effects of N-acylethanolamines in rheumatoid arthritis synovial cells are mediated by TRPV1 and TRPA1 in a COX-2 dependent manner. *Arthritis Res Ther* 17: 321.

- Lowin T, Pongratz G, Straub RH (2016). The synthetic cannabinoid WIN55,212-2 mesylate decreases the production of inflammatory mediators in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts by activating CB2, TRPV1, TRPA1 and yet unidentified receptor targets. *J Inflamm (Lond)* 13: 15.
- Lynch ME, Campbell F (2011). Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol* 72: 735–744.
- Lynch ME, Cesar-Rittenberg P, Hohmann AG (2014). A double-blind, placebocontrolled, crossover pilot trial with extension using an oral mucosal cannabinoid extract for treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 47: 166–173.
- Lynch ME, Ware MA (2015). Cannabinoids for the treatment of chronic non-cancer pain: An Updated Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Neuroimmune Pharmacol* 10: 293–301.
- Machelska H, Celik MÖ (2016). Recent advances in understanding neuropathic pain: glia, sex differences, and epigenetics. *F1000Res* 5: 2743.
- Maguire DR, France CP (2014). Impact of efficacy at the μ -opioid receptor on antinociceptive effects of combinations of μ -opioid receptor agonists and cannabinoid receptor agonists. *J Pharmacol Exp Ther* 351: 383–389.
- Maguire DR, France CP (2016). Interactions between cannabinoid receptor agonists and mu opioid receptor agonists in rhesus monkeys discriminating fentanyl. *Eur J Pharmacol* 784: 199–206.
- Maguire DR, Yang W, France CP (2013). Interactions between μ -opioid receptor agonists and cannabinoid receptor agonists in rhesus monkeys: antinociception, drug discrimination, and drug self-administration. *J Pharmacol Exp Ther* 345: 354–362.

- Malek N, Kostrzewa M, Makuch W, Pajak A, Kucharczyk M, Piscitelli F et coll. (2016). The multiplicity of spinal AA-5-HT anti-nociceptive action in a rat model of neuropathic pain. *Pharmacol Res* 111: 251–263.
- Malek N, Mrugala M, Makuch W, Kolosowska N, Przewlocka B, Binkowski M et coll. (2015). A multi-target approach for pain treatment: dual inhibition of fatty acid amide hydrolase and TRPV1 in a rat model of osteoarthritis. *Pain* 156: 890–903.
- Malfait AM, Gallily R, Sumariwalla PF, Malik AS, Andreacos E, Mechoulam R et coll. (2000). The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral antiarthritic therapeutic in murine collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 9561–9566.
- Manning BH, Merin NM, Meng ID, Amaral DG (2001). Reduction in opioid- and cannabinoid-induced antinociception in rhesus monkeys after bilateral lesions of the amygdaloid complex. *J Neurosci* 21: 8238–8246.
- Mao J, Price DD, Lu J, Keniston L, Mayer DJ (2000). Two distinctive anti-nociceptive systems in rats with pathological pain. *Neurosci Lett* 280: 13–16.
- Marchalant Y, Brownjohn PW, Bonnet A, Kleffmann T, Ashton JC (2014). Validating Antibodies to the Cannabinoid CB2 Receptor: Antibody Sensitivity Is Not Evidence of Antibody Specificity. *J Histochem Cytochem* 62: 395–404.
- Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI (1990). Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 346: 561–564.
- Mbvundula EC, Bunning RAD, Rainsford KD (2006). Arthritis and cannabinoids: HU-210 and Win-55,212-2 prevent IL-1 α -induced matrix degradation in bovine articular chondrocytes in-vitro. *J Pharm Pharmacol* 58: 351–358.
- McCoy KL, Gainey D, Cabral GA (1995). delta 9-Tetrahydrocannabinol modulates antigen processing by macrophages. *J Pharmacol Exp Ther* 273: 1216–1223.

- McKallip RJ, Lombard C, Martin BR, Nagarkatti M, Nagarkatti PS (2002). Delta(9)-tetrahydrocannabinol-induced apoptosis in the thymus and spleen as a mechanism of immunosuppression in vitro and in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 302: 451–465.
- Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz AR et coll. (1995). Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol* 50: 83–90.
- Mechoulam R, Gaoni Y (1965). A total synthesis of DL-Delta-1-Tetrahydrocannabinol, the active constituent of hashish. *J Am Chem Soc* 87: 3273–3275.
- Mecs L, Tuboly G, Toth K, Nagy E, Nyari T, Benedek G et coll. (2010). Peripheral anti-nociceptive effect of 2-arachidonoyl-glycerol and its interaction with endomorphin-1 in arthritic rat ankle joints. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 37: 544–550.
- 77  Melo-Carrillo A, Lopez-Avila A (2013). A chronic animal model of migraine, induced by repeated meningeal nociception, characterized by a behavioral and pharmacological approach. *Cephalalgia* 33: 1096–1105.
- Merighi S, Gessi S, Varani K, Fazzi D, Mirandola P, Borea PA (2012). Cannabinoid CB(2) receptor attenuates morphine-induced inflammatory responses in activated microglial cells. *Br J Pharmacol* 166: 2371–2385.
- Miller LL, Picker MJ, Umberger MD, Schmidt KT, Dykstra LA (2012). Effects of alterations in cannabinoid signaling, alone and in combination with morphine, on pain-elicited and pain-suppressed behavior in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 342: 177–187.
- Mitchell VA, Aslan S, Safaei R, Vaughan CW (2005). Effect of the cannabinoid ajulemic acid on rat models of neuropathic and inflammatory pain. *Neurosci Lett* 382: 231–235.

- Mohammadi-Farani A, Sahebgharani M, Sepehrizadeh Z, Jaber E, Ghazi-Khansari M (2010). Diabetic thermal hyperalgesia: role of TRPV1 and CB1 receptors of periaqueductal gray. *Brain Res* 1328: 49–56.
- Molinski SV, Shahani VM, MacKinnon SS, Morayniss LD, Laforet M, Woollard G et coll. (2017). Computational proteome-wide screening predicts neurotoxic drug-protein interactome for the investigational analgesic BIA 10-2474. *Biochem Biophys Res Commun* 483: 502–508.
- Munger BL, Bennett GJ, Kajander KC (1992). An experimental painful peripheral neuropathy due to nerve constriction. I. Axonal pathology in the sciatic nerve. *Exp Neurol* 118: 204–214.
- Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 365: 61–65.
- Murphy PG, Ramer MS, Borthwick L, Gauldie J, Richardson PM, Bisby MA (1999). Endogenous interleukin-6 contributes to hypersensitivity to cutaneous stimuli and changes in neuropeptides associated with chronic nerve constriction in mice. *Eur J Neurosci* 11: 2243–2253.
- Nackley AG, Makriyannis A, Hohmann AG (2003). Selective activation of cannabinoid CB(2) receptors suppresses spinal fos protein expression and pain behavior in a rat model of inflammation. *Neuroscience* 119: 747–757.
- Nadal X, La Porta C, Andreea Bura S, Maldonado R (2013). Involvement of the opioid and cannabinoid systems in pain control: new insights from knockout studies. *Eur J Pharmacol* 716: 142–157.
- Nagarkatti P, Pandey R, Rieder SA, Hegde VL, Nagarkatti M (2009). Cannabinoids as novel anti-inflammatory drugs. *Future Med Chem* 1: 1333–1349.
- Naidu PS, Kinsey SG, Guo TL, Cravatt BF, Lichtman AH (2010). Regulation of Inflammatory Pain by Inhibition of Fatty Acid Amide Hydrolase. *J Pharmacol Exp Ther* 334: 182–190.

- Narang S, Gibson D, Wasan AD, Ross EL, Michna E, Nedeljkovic SS et coll. (2008). Efficacy of dronabinol as an adjuvant treatment for chronic pain patients on opioid Therapy. *J Pain* 9: 254–264.
- Negrete R, Hervera A, Leáñez S, Martín-Campos JM, Pol O (2011). The anti-nociceptive effects of JWH-015 in chronic inflammatory pain are produced by nitric oxidecGMP-PKG-KATP pathway activation mediated by opioids. *PLoS ONE* 6: e26688.
- Negus SS, Neddenriep B, Altarifi AA, Carroll FI, Leidl MD, Miller LL (2015). Effects of ketoprofen, morphine, and kappa opioids on pain-related depression of nesting in mice. *Pain* 156: 1.
- Nielsen S, Sabioni P, Trigo JM, Ware MA, Betz-Stablein BD, Murnion B et coll. (2017). Opioid-sparing effect of cannabinoids: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 42: 1752–1765.
- Niphakis MJ, Cognetta AB, Chang JW, Buczynski MW, Parsons LH, Byrne F et coll. (2013). Evaluation of NHS carbamates as a potent and selective class of endocannabinoid hydrolase inhibitors. *ACS Chem Neurosci* 4: 1322–1332.
- Nomura DK, Morrison BE, Blankman JL, Long JZ, Kinsey SG, Marcondes MCG et coll. (2011). Endocannabinoid hydrolysis generates brain prostaglandins that promote neuroinflammation. *Science* 334: 809–813.
- Nozaki C, Markert A, Zimmer A (2015). Inhibition of FAAH reduces nitroglycerininduced migraine-like pain and trigeminal neuronal hyperactivity in mice. *Eur Neuropsychopharmacol* 25: 1388–1396.
- O’Callaghan JP, Holtzman SG (1975). Quantification of the analgesic activity of narcotic antagonists by a modified hot-plate procedure. *J Pharmacol Exp Ther* 192: 497–505.
- Pascual D, Goicoechea C, Suardíaz M, Martín MI (2005). A cannabinoid agonist, WIN 55,212-2, reduces neuropathic nociception induced by paclitaxel in rats. *Pain* 118: 23–34.

- Pertwee RG (2012). Targeting the endocannabinoid system with cannabinoid receptor agonists: pharmacological strategies and therapeutic possibilities. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 367: 3353–3363.
- Pini LA, Guerzoni S, Cainazzo MM, Ferrari A, Sarchielli P, Tiraferri I et coll. (2012). Nabilone for the treatment of medication overuse headache: results of a preliminary double-blind, active-controlled, randomized trial. *J Headache Pain* 13: 677–684.
- Piomelli D (2003). The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nat Rev Neurosci* 4: 873–884.
- Polomano RC, Bennett GJ (2001). Chemotherapy-evoked Painful Peripheral Neuropathy. *Pain Med* 2: 8–14.
- Porta C, La, Bura SA, Aracil-Fernández A, Manzanares J, Maldonado R (2013). Role of CB1 and CB2 cannabinoid receptors in the development of joint pain induced by monosodium iodoacetate. *Pain* 154: 160–174.
- Pradhan AA, Smith ML, McGuire B, Tarash I, Evans CJ, Charles A (2014). Characterization of a novel model of chronic migraine. *Pain* 155: 269–274.
- Prescott SA, Ma Q, De Koninck Y (2014). Normal and abnormal coding of somatosensory stimuli causing pain. *Nat Neurosci* 17: 183–191.
- Quartilho A, Mata HP, Ibrahim MM, Vanderah TW, Porreca F, Makriyannis A et coll. (2003). Inhibition of inflammatory hyperalgesia by activation of peripheral CB2 cannabinoid receptors. *Anesthesiology* 99: 955–960.
- Racz I, Nadal X, Alferink J, Banos JE, Rehnelt J, Martin M et coll. (2008). Crucial role of CB2 cannabinoid receptor in the regulation of central immune responses during neuropathic pain. *J Neurosci* 28: 12125–12135.
- RÁCZ I, Nent E, Erxlebe E, Zimmer A (2015). CB1 receptors modulate affective behaviour induced by neuropathic pain. *Brain Res Bull* 114: 42–48.

- Rahn EJ, Hohmann AG (2009). Cannabinoids as pharmacotherapies for neuropathic pain: from the bench to the bedside. *Neurotherapeutics* 6: 713–737.
- Rahn EJ, Makriyannis A, Hohmann AG (2007). Activation of cannabinoid CB1 and CB2 receptors suppresses neuropathic nociception evoked by the chemotherapeutic agent vincristine in rats. *Br J Pharmacol* 152: 765–777.
- Rahn EJ, Zvonok AM, Thakur GA, Khanolkar AD, Makriyannis A, Hohmann AG (2008). Selective activation of cannabinoid CB2 receptors suppresses neuropathic nociception induced by treatment with the chemotherapeutic agent paclitaxel in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 327: 584–591.
- Randall LO, Selitto JJ (1957). A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 111: 409–419.
- Richardson D, Pearson RG, Kurian N, Latif ML, Garle MJ, Barrett DA et coll. (2008). Characterisation of the cannabinoid receptor system in synovial tissue and fluid in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 10: R43.
- Richardson JD (2000). Cannabinoids modulate pain by multiple mechanisms of action. *J Pain* 1: 2–14.
- Rios C, Gomes I, Devi LA (2006). μ opioid and CB1 cannabinoid receptor interactions: reciprocal inhibition of receptor signaling and neuritogenesis. *Br J Pharmacol* 148: 387–395.
- Roberts JD, Gennings C, Shih M (2006). Synergistic affective analgesic interaction between delta-9-tetrahydrocannabinol and morphine. *Eur J Pharmacol* 530: 54–58.
- Roux S, Froger C, Porsolt RD, Valverde O, Maldonado R (2003). Place preference test in rodents. *Curr Protoc Pharmacol* 22:9.15:9.15.1–9.15.14.

- Russo R, Loverme J, Rana G, La, Compton TR, Parrott J, Duranti A et coll. (2007). The fatty acid amide hydrolase inhibitor URB597 (cyclohexylcarbamic acid-3'-carbamoylbiphenyl-3-yl ester) reduces neuropathic pain after oral administration in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 322: 236–242.
- Sacerdote P, Massi P, Panerai AE, Parolaro D (2000). In vivo and in vitro treatment with the synthetic cannabinoid CP55, 940 decreases the in vitro migration of macrophages in the rat: involvement of both CB1 and CB2 receptors. *J Neuroimmunol* 109: 155–163.
- Sain NMH, Liang A, Kane SA, Urban MO (2009). Anti-nociceptive effects of the nonselective cannabinoid receptor agonist CP 55,940 are absent in CB1(-/-) and not CB2(-/-) mice in models of acute and persistent pain. *Neuropharmacology* 57: 235–241.
- Sancho R, Calzado MA, Marzo V, Di, Appendino G, Muñoz E (2003). Anandamide inhibits nuclear factor-kappaB activation through a cannabinoid receptorindependent pathway. *Mol Pharmacol* 63: 429–438.
- Sañudo-Peña MC, Strangman NM, Mackie K, Walker JM, Tsou K (1999). CB1 receptor localization in rat spinal cord and roots, dorsal root ganglion, and peripheral nerve. *Zhongguo Yao Li Xue Bao* 20: 1115–1120.
- Sasso O, Bertorelli R, Bandiera T, Scarpelli R, Colombano G, Armirotti A et coll. (2012). Peripheral FAAH inhibition causes profound antinociception and protects against indomethacin-induced gastric lesions. *Pharmacol Res* 65: 553–563.
- Sasso O, Wagner K, Morisseau C, Inceoglu B, Hammock BD, Piomelli D (2015). Peripheral FAAH and soluble epoxide hydrolase inhibitors are synergistically anti-nociceptive. *Pharmacol Res* 97: 7–15.
- Schlosburg JE, Blankman JL, Long JZ, Nomura DK, Pan B, Kinsey SG et coll. (2010). Chronic monoacylglycerol lipase blockade causes functional antagonism of the endocannabinoid system. *Nat Neurosci* 13: 1113–1119.

Scholz J, Woolf CJ (2007). The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat Neurosci* 10: 1361–1368.

Schuelert N, Johnson MP, Oskins JL, Jassal K, Chambers MG, McDougall JJ (2011). Local application of the endocannabinoid hydrolysis inhibitor URB597 reduces nociception in spontaneous and chemically induced models of osteoarthritis. *Pain* 152: 975–981.

78



Scott DA, Wright CE, Angus JA (2004). Evidence that CB-1 and CB-2 cannabinoid receptors mediate antinociception in neuropathic pain in the rat. *Pain* 109: 124–131.

Seltzer Z, Dubner R, Shir Y (1990). A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain* 43: 205–218.

Selvi E, Lorenzini S, Garcia-Gonzalez E, Maggio R, Lazzerini PE, Capecchi PL et coll. (2008). Inhibitory effect of synthetic cannabinoids on cytokine production in rheumatoid fibroblast-like synoviocytes. *Clin Exp Rheumatol* 26: 574–581.

Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR et coll. (2014). Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain* 155: 2461–2470.

Serpell M, Ratcliffe S, Hovorka J, Schofield M, Taylor L, Lauder H et coll. (2014). A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of THC/CBD spray in peripheral neuropathic pain treatment. *Eur J Pain* 18: 999–1012.

Smith FL, Fujimori K, Lowe J, Welch SP (1998). Characterization of delta9-tetrahydrocannabinol and anandamide antinociception in nonarthritic and arthritic rats. *Pharmacol Biochem Behav* 60: 183–191.

Smith PA, Selley DE, Sim-Selley LJ, Welch SP (2007). Low dose combination of morphine and delta9-tetrahydrocannabinol circumvents anti-nociceptive tolerance and apparent desensitization of receptors. *Eur J Pharmacol* 571: 129–137.

- Sofia RD, Nalepa SD, Harakal JJ, Vassar HB (1973). Anti-edema and analgesic properties of delta9-tetrahydrocannabinol (THC). *J Pharmacol Exp Ther* 186: 646–655.
- Sophocleous A, Börjesson AE, Salter DM, Ralston SH (2015). The type 2 cannabinoid receptor regulates susceptibility to osteoarthritis in mice. *Osteoarthr Cartil* 23: 1586–1594.
- Starowicz K, Makuch W, Korostynski M, Malek N, Slezak M, Zychowska M et coll. (2013). Full inhibition of spinal FAAH leads to TRPV1-mediated analgesic effects in neuropathic rats and possible lipoxygenase-mediated remodeling of anandamide metabolism. *PLoS ONE* 8: e60040.
- Starowicz K, Makuch W, Osikowicz M, Piscitelli F, Petrosino S, Di Marzo V et coll. (2012). Spinal anandamide produces analgesia in neuropathic rats: possible CB (1)- and TRPV1-mediated mechanisms. *Neuropharmacology* 62: 1746–1755.
- Stevens AJ, Higgins MD (2017). A systematic review of the analgesic efficacy of cannabinoid medications in the management of acute pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 61: 268–280.
- Sugiura T, Kondo S, Sukagawa A, Nakane S, Shinoda A, Itoh K et coll. (1995). 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. *Biochem Biophys Res Commun* 215: 89–97.
- Sumariwalla PF, Gallily R, Tchilibon S, Fride E, Mechoulam R, Feldmann M (2004). A novel synthetic, nonpsychoactive cannabinoid acid (HU-320) with anti-inflammatory properties in murine collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum* 50: 985–998.
- Tanimura A, Yamazaki M, Hashimotodani Y, Uchigashima M, Kawata S, Abe M et coll. (2010). The Endocannabinoid 2-Arachidonoylglycerol produced by diacylglycerol lipase α mediates retrograde suppression of synaptic transmission. *Neuron* 65: 320–327.

- Tanner KD, Reichling DB, Levine JD (1998). Nociceptor hyper-responsiveness during vincristine-induced painful peripheral neuropathy in the rat. *J Neurosci* 18: 6480–6491.
- Tham SM, Angus JA, Tudor EM, Wright CE (2005). Synergistic and additive interactions of the cannabinoid agonist CP55,940 with mu opioid receptor and alpha2-adrenoceptor agonists in acute pain models in mice. *Br J Pharmacol* 144: 875–884.
- Thomas D, Frascella J, Hall T, Smith W, Compton W, Koroshetz W et coll. (2015). Reflections on the role of opioids in the treatment of chronic pain: a shared solution for prescription opioid abuse and pain. *J Intern Med* 278: 92–94.
- Todd AJ (2010). Neuronal circuitry for pain processing in the dorsal horn. *Nat Rev Neurosci* 11: 823–836.
- Toniolo EF, Maique ET, Ferreira WA, Heimann AS, Ferro ES, Ramos-Ortolaza DL et coll. (2014). Hemopressin, an inverse agonist of cannabinoid receptors, inhibits neuropathic pain in rats. *Peptides* 56: 125–131.
- Toth C, Mawani S, Brady S, Chan C, Liu C, Mehina E et coll. (2012). An enriched enrolment, randomized withdrawal, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled, parallel assignment efficacy study of nabilone as adjuvant in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* 153: 2073–2082.
- Toth CC, Jedrzejewski NM, Ellis CL, Frey WH (2010). Cannabinoid-mediated modulation of neuropathic pain and microglial accumulation in a model of murine type I diabetic peripheral neuropathic pain. *Mol Pain* 6: 16.
- Tsou K, Brown S, Sañudo-Peña MC, Mackie K, Walker JM (1998). Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB1 receptors in the rat central nervous system. *Neuroscience* 83: 393–411.

- Tuboly G, Mecs L, Benedek G, Horvath G (2009). Anti-nociceptive interactions between anandamide and endomorphin-1 at the spinal level. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 36: 400–405.
- Turcotte D, Doupe M, Torabi M, Gomori A, Ethans K, Esfahani F et coll. (2015). Nabilone as an adjunctive to gabapentin for multiple sclerosis-induced neuropathic pain: a randomized controlled trial. *Pain Med* 16: 149–159.
- Ulugol A, Karadag HC, Ipci Y, Tamer M, Dokmeci I (2004). The effect of WIN 55,212-2, a cannabinoid agonist, on tactile allodynia in diabetic rats. *Neurosci Lett* 371: 167–170.
- Valenzano KJ, Tafesse L, Lee G, Harrison JE, Boulet JM, Gottshall SL et coll. (2005). Pharmacological and pharmacokinetic characterization of the cannabinoid receptor 2 agonist, GW405833, utilizing rodent models of acute and chronic pain, anxiety, ataxia and catalepsy. *Neuropharmacology* 48: 658–672.
- van Amerongen G, Kanhai K, Baakman AC, Heuberger J, Klaassen E, Beumer TL et coll. (2017). Effects on spasticity and neuropathic pain of an oral formulation of D9-tetrahydrocannabinol in patients with progressive multiple sclerosis. *Clin Ther* (doi: 10.1016/j.clinthera.2017.01.016; e-pub ahead of print).
- van Esbroeck ACM, Janssen APA, Cognetta AB, Ogasawara D, Shpak G, van der Kroeg M et coll. (2017). Activity-based protein profiling reveals off-target proteins of the FAAH inhibitor BIA 10-2474. *Science* 356: 1084–1087.
- Vera G, Cabezós PA, Martín MI, Abalo R (2013). Characterization of cannabinoid-induced relief of neuropathic pain in a rat model of cisplatin-induced neuropathy. *Pharmacol Biochem Behav* 105: 205–212.
- Vera G, López-Miranda V, Herradón E, Martín MI, Abalo R (2012). Characterization of cannabinoid-induced relief of neuropathic pain in rat models of type 1 and type 2 diabetes. *Pharmacol Biochem Behav* 102: 335–343.

- Verdú E, Vilches JJ, Rodríguez FJ, Ceballos D, Valero A, Navarro X (1999). Physiological and immunohistochemical characterization of cisplatin-induced neuropathy in mice. *Muscle Nerve* 22: 329–340.
- Vincenzi F, Targa M, Corciulo C, Tabrizi MA, Merighi S, Gessi S et coll. (2013). Antinociceptive effects of the selective CB2 agonist MT178 in inflammatory and chronic rodent pain models. *Pain* 154: 864–873.
- Vivian JA, Kishioka S, Butelman ER, Broadbear J, Lee KO, Woods JH (1998). Analgesic, respiratory and heart rate effects of cannabinoid and opioid agonists in rhesus monkeys: antagonist effects of SR 141716A. *J Pharmacol Exp Ther* 286: 697–703.
- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M et coll. (2012). Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 380: 2163–2196.
- Vuong LAQ, Mitchell VA, Vaughan CW (2008). Actions of N-arachidonyl-glycine in a rat neuropathic pain model. *Neuropharmacology* 54: 189–193.
- Wall PD, Devor M, Inbal R, Scadding JW, Schonfeld D, Seltzer Z et coll. (1979). Autotomy following peripheral nerve lesions: experimental anaesthesia dolorosa. *Pain* 7: 103–111.
- Wallace MS, Marcotte TD, Umlauf A, Gouaux B, Atkinson JH (2015). Efficacy of inhaled cannabis on painful diabetic neuropathy. *J Pain* 16: 616–627.
- Ward SJ, McAllister SD, Kawamura R, Murase R, Neelakantan H, Walker EA (2014). Cannabidiol inhibits paclitaxel-induced neuropathic pain through 5-HT 1A receptors without diminishing nervous system function or chemotherapy efficacy. *Br J Pharmacol* 171: 636–645.
- Ware MA, Fitzcharles M-A, Joseph L, Shir Y (2010). The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg* 110: 604–610.

- Watkins LR, Hutchinson MR, Rice KC, Maier SF (2009). The “toll” of opioid-induced glial activation: improving the clinical efficacy of opioids by targeting glia. *Trends Pharmacol Sci* 30: 581–591.
- Whiteside GT, Gottshall SL, Boulet JM, Chaffer SM, Harrison JE, Pearson MS et coll. (2005). A role for cannabinoid receptors, but not endogenous opioids, in the anti-nociceptive activity of the CB2-selective agonist, GW405833. *Eur J Pharmacol* 528: 65–72.
- Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV et coll. (2015). Cannabinoids for medical use. *JAMA* 313: 2456.
- Wilkerson JL, Gentry KR, Dengler EC, Wallace JA, Kerwin AA, Armijo LM et coll. (2012a). Intrathecal cannabidiol CB(2)R agonist, AM1710, controls pathological pain and restores basal cytokine levels. *Pain* 153: 1091–1106.
- Wilkerson JL, Gentry KR, Dengler EC, Wallace JA, Kerwin AA, Kuhn MN et coll. (2012b). Immunofluorescent spectral analysis reveals the intrathecal cannabinoid agonist, AM1241, produces spinal anti-inflammatory cytokine responses in neuropathic rats exhibiting relief from allodynia. *Brain Behav* 2: 155–177.
- Wilkerson JL, Ghosh S, Bagdas D, Mason BL, Crowe MS, Hsu KL et coll. (2016a). Diacylglycerol lipase β inhibition reverses nociceptive behaviour in mouse models of inflammatory and neuropathic pain. *Br J Pharmacol* 173: 1678–1692.
- Wilkerson JL, Ghosh S, Mustafa M, Abdullah RA, Niphakis MJ, Cabrera R et coll. (2017). The endocannabinoid hydrolysis inhibitor SA-57: Intrinsic anti-nociceptive effects, augmented morphine-induced antinociception, and attenuated heroin seeking behavior in mice. *Neuropharmacology* 114: 156–167.
- Wilkerson JL, Niphakis MJ, Grim TW, Mustafa MA, Abdullah RA, Poklis JL et coll. (2016b). The selective monoacylglycerol lipase inhibitor MJN110 produces

- opioid-sparing effects in a mouse neuropathic pain model. *J Pharmacol Exp Ther* 357: 145–156.
- Williams J, Haller VL, Stevens DL, Welch SP (2008). Decreased basal endogenous opioid levels in diabetic rodents: effects on morphine and delta-9-tetrahydrocannabinoid-induced antinociception. *Eur J Pharmacol* 584: 78–86.
- Wilsey B, Marcotte T, Deutsch R, Gouaux B, Sakai S, Donaghe H (2013). Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain. *J Pain* 14: 136–148.
- Wilson-Poe AR, Morgan MM, Aicher SA, Hegarty DM (2012). Distribution of CB1 cannabinoid receptors and their relationship with mu-opioid receptors in the rat periaqueductal gray. *Neuroscience* 213: 191–200.
- Wilson-Poe AR, Pocius E, Herschbach M, Morgan MM (2013). The periaqueductal gray contributes to bidirectional enhancement of antinociception between morphine and cannabinoids. *Pharmacol Biochem Behav* 103: 444–449.
- Wise LE, Cannavacciuolo R, Cravatt BF, Martin BF, Lichtman AH (2008). Evaluation of fatty acid amides in the carrageenan-induced paw edema model. *Neuropharmacology* 54: 181–188.
- Xie J, Xiao D, Zhao J, Hu N, Bao Q, Jiang L et coll. (2016). Mesoporous Silica Particles as a Multifunctional Delivery System for Pain Relief in Experimental Neuropathy. *Adv Healthc Mater* 5: 1213–1221.
- Xiong W, Cui T, Cheng K, Yang F, Chen S-R, Willenbring D et coll. (2012). Cannabinoids suppress inflammatory and neuropathic pain by targeting $\alpha 3$ glycine receptors. *J Exp Med* 209: 1121–1134.
- Yamamoto M, Kachi T, Yamada T, Nagamatsu M, Sobue G (1997). Sensory conduction study of cisplatin neuropathy: preservation of small myelinated fibers. *Intern Med* 36: 829–833.

- Yamamoto W, Mikami T, Iwamura H (2008). Involvement of central cannabinoid CB2 receptor in reducing mechanical allodynia in a mouse model of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 583: 56–61.
- Yao BB, Hsieh G, Daza AV, Fan Y, Grayson GK, Garrison TR et coll. (2009). Characterization of a cannabinoid CB2 receptor-selective agonist, A-836339 [2,2,3,3-tetramethyl-cyclopropanecarboxylic acid [3-(2-methoxyethyl)-4,5-dimethyl-3H-thiazol-(2Z)-ylidene]-amide], using in vitro pharmacological assays, in vivo pain models, and pharmacological magnetic resonance imaging. *J Pharmacol Exp Ther* 328: 141–151.
- Yao BB, Hsieh GC, Frost JM, Fan Y, Garrison TR, Daza AV et coll. (2008). In vitro and in vivo characterization of A-796260: a selective cannabinoid CB2 receptor agonist exhibiting analgesic activity in rodent pain models. *Br J Pharmacol* 153: 390–401.
- Yu XH, Cao CQ, Martino G, Puma C, Morinville A, St-Onge S et coll. (2010). A peripherally restricted cannabinoid receptor agonist produces robust anti-nociceptive effects in rodent models of inflammatory and neuropathic pain. *Pain* 151: 337–344.
- Yuan M, Kiertscher SM, Cheng Q, Zoumalan R, Tashkin DP, Roth MD (2002). Delta 9-Tetrahydrocannabinol regulates Th1/Th2 cytokine balance in activated human T cells. *J Neuroimmunol* 133: 124–131.
- Zurier RB, Rossetti RG, Lane JH, Goldberg JM, Hunter SA, Burstein SH (1998). Dimethylheptyl-THC-11 OIC acid: a nonpsychoactive antiinflammatory agent with a cannabinoid template structure. *Arthritis Rheum* 41: 163–170.

Commentaires



L'interprétation de conférence, activité à laquelle nous avons été formée ces deux dernières années, diffère du présent exercice de traduction par de multiples aspects. Outre l'opposition des modalités orale vs écrite, le contraste le plus notable, à notre sens, réside dans la temporalité disponible pour la réalisation de la tâche. En effet, si l'interprète de conférence mise sur un travail d'acquisition de connaissances préalable, des recherches plus approfondies restent bien peu probables dès les préambules du discours. Le traducteur, quant à lui, dispose de davantage d'opportunités de poursuivre ses recherches, si nécessaires, malgré les délais certains à respecter. Ces temps d'information et de vérification supplémentaires supposent naturellement une précision minutieuse du produit final.

Néanmoins, comme évoqué par Jammal (1999, p.217), l'exercice de traduction en tant que tel ne peut réellement commencer que lorsque le traducteur comprend le texte original, ce qui, à première vue, peut paraître d'une évidence manifeste. Traduire un article spécialisé sans la moindre connaissance pourrait pourtant être tentant, mais ce serait commettre une erreur fondamentale : quel que soit le niveau de technicité d'un contenu, celui-ci ne peut être ramené à la somme de ses lemmes. Durieux (2000, p.15) rappelle très justement que la frontière entre textes littéraires et techniques n'est certainement pas aussi imperméable qu'il n'y paraît. Tout énoncé présente des éléments de style (à priori le propre du littéraire) ainsi que des éléments de terminologie (à priori le propre du technique). Il convient donc de s'approprier la langue de spécialité et ses notions avant même de se soucier des équivalences en jeu.

La traduction requiert de ce fait, au même titre que l'interprétation, une préparation approfondie du sujet. En ce sens, les deux pratiques sont bien plus similaires que différentes. Pour cette raison, le présent exercice nous semblait tout indiqué dans le cadre de la formation d'interprète de conférence et nous a permis de nous livrer à une réflexion plus rigoureuse que pour tout autre entraînement.

Cette partie du travail se concentre sur ces moments de réflexion. Nous y abordons tout d'abord les théories de la traduction qui ont guidé nos stratégies. Ensuite, nous présentons les caractéristiques du texte source à conserver (ou non) dans la traduction et nous expliquons la méthode de préparation documentaire et terminologique adoptée en amont de la traduction. S'ensuit une liste non exhaustive

des obstacles rencontrés lors de la rédaction du travail ainsi que les solutions avancées pour y remédier. Nous favorisons ici les remarques pertinentes au regard du domaine d'étude ou du style de texte traduit puisque la justification de la totalité des choix posés offrirait une lecture fastidieuse et dénuée d'intérêt dans ce cas-ci. Enfin, nous adressons les corrections proposées par les experts, les docteurs Constant, anesthésiste au Centre Hospitalier Universitaire de Charleroi, et Ingold, psychiatre et anthropologue, auteur de multiples ouvrages sur les nombreux aspects de la toxicomanie et des drogues.

1 Commentaires généraux



1.1 Typologie du texte source

Comme nous l'avons appris au cours d'Encyclopédie de la traduction (Maubille, 2017), la typologie des textes selon Lundquist (1990, p.17) distingue trois fonctions (*émotive, référentielle et conative*), sept formes de représentation (*expressive, informative, scénique, narrative, descriptive, argumentative, directive*), et procède à une répartition entre *textes de fiction* et *de non-fiction*.

Ici, les auteurs de « *The Endogenous Cannabinoid System : A Budding Source of Targets for Treating Inflammatory and Neuropathic Pain* » s'emploient à transmettre des informations factuelles à leurs lecteurs. L'article respecte naturellement une forme informative. Le contenu partagé monopolise l'attention alors que les acteurs de la communication (auteurs et lecteurs) relèvent presque du détail. Ce texte remplit donc une fonction référentielle. Ensuite, la nature scientifique de la revue assure son ancrage dans la réalité et l'inscrit incontestablement dans la non-fiction.

Nous avons veillé à respecter ces aspects typologiques lors de la rédaction de la traduction.

1.2 Caractéristiques linguistiques

Membres facultaires d'universités des Etats de Virginie et de Virginie Occidentale aux Etats-Unis, les auteurs du texte source s'expriment, sans surprise, en anglais américain dans un registre soutenu. Notre traduction, quant à elle, sera rédigée en français standard de France, dans un registre similaire à l'original.

Notons également la langue de spécialité de l'article. Cabré (1998, p.123) identifie trois caractéristiques de tels textes : le sujet, les utilisateurs et les situations de communication. Comme nous l'avons vu jusqu'ici, le thème médical abordé dans ces pages n'est destiné qu'à un public restreint, composé essentiellement de médecins et de chercheurs déjà en possession d'un solide bagage cognitif en biologie humaine.

1.3 Public cible

Si les auteurs du texte source s'adressent surtout à un public qu'ils pourraient qualifier de collègues experts, nous considérons ici ce paramètre d'une manière



plus élargie. En effet, la partie introductive de ce travail permet à tout individu initié aux rudiments théoriques de la prise en charge de la douleur de se (ré)approprier les notions élémentaires avant d'approfondir le sujet grâce à la traduction. Lue isolément, cette dernière ne reste probablement compréhensible que par le public initialement visé par les auteurs américains.

2 Processus de traduction



Cette partie des commentaires porte sur les étapes successives parcourues tout au long de la réalisation de ce mémoire. Nous avons commencé par une recherche documentaire qui nous a permis de réunir en une base terminologique tous les éléments représentatifs du domaine abordé. Nous avons ensuite rédigé une traduction valable et fidèle. Lorsque le fruit de notre travail nous est apparu satisfaisant, les docteurs Constant et Ingold nous ont fait part de leurs corrections.

2.1 Recherche documentaire

Le processus de traduction suppose de comprendre un message dans une langue A et de le transposer, à l'aide de divers outils, dans une langue B pour le transmettre à un public cible qui n'y aurait autrement pas accès. Néanmoins, aucun traducteur n'est omniscient ; tous souffrent de leur nature « *d'élément extérieur à la communication (...) et du déficit informationnel qui en découle presque inévitablement* » (Gile, 2005, p.111). Quel que soit le texte et nos affinités pour un sujet, les traductions qui ne nécessiteraient aucune recherche relèvent de l'exceptionnel, voire de l'irréalisme. Pour garantir la fidélité sémantique du produit fini, nous avons naturellement appliqué le modèle séquentiel de la traduction de Daniel Gile (2005, Figure 15). Ce modèle « *intègre différentes composantes opérationnelles du processus : analyse du texte original, recherche d'informations manquantes, reformulation, vérifications* » (Gile, 2005, p.34).

A l'aide de ses connaissances linguistiques et extralinguistiques, le traducteur tente d'émettre une hypothèse de sens à la lecture d'une unité de traduction. Si ses connaissances sont insuffisantes, il acquiert des connaissances *ad hoc*. Il évalue ensuite la plausibilité de son hypothèse. Une procédure similaire s'applique à la rédaction d'un énoncé : des recherches supplémentaires pourraient être nécessaires afin de formuler un énoncé acceptable et fidèle au sens (Gile, 2005).

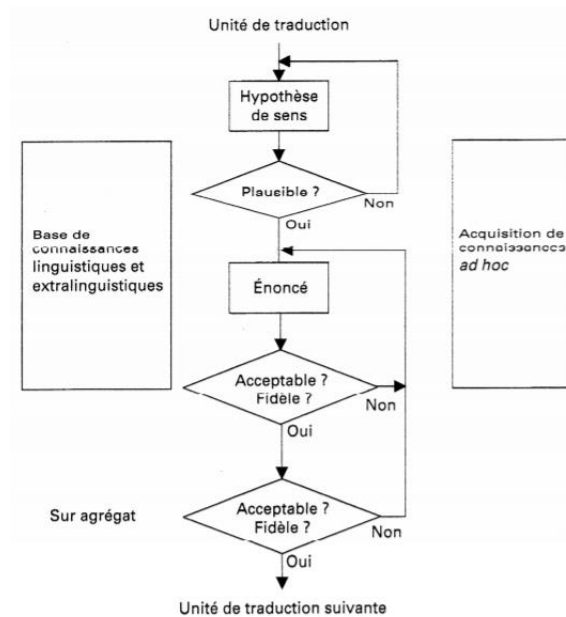


Figure 15. Modèle séquentiel de la traduction (Gile, 2005, p.102)

Cette série de va-et-vient peut s'avérer particulièrement chronophage pendant un travail de longue haleine. Une recherche documentaire préliminaire nous apparaissait donc comme non négligeable. A supposer que celle-ci soit conduite intelligemment, la fréquence des recherches supplémentaires baisserait.

Durieux (2000, p.17), dont l'approche s'inscrit dans la *théorie du sens* (Yoda, 2005, p.118), identifie les éléments nécessaires pour la compréhension du texte original et la transmission claire dans une autre langue, *faire comprendre*. Compte tenu de la technicité médicale du texte choisi, les connaissances linguistiques de départ et d'arrivée ainsi que les connaissances thématiques nous faisaient défaut, à tel point que, bien souvent, aucune image mentale satisfaisante ne pouvait se former dans notre esprit. L'essentiel du travail devait ainsi être mené en amont et consistait en une recherche documentaire approfondie qui, par la suite, limiterait la nécessité d'entreprendre des recherches ponctuelles lors de la rédaction.

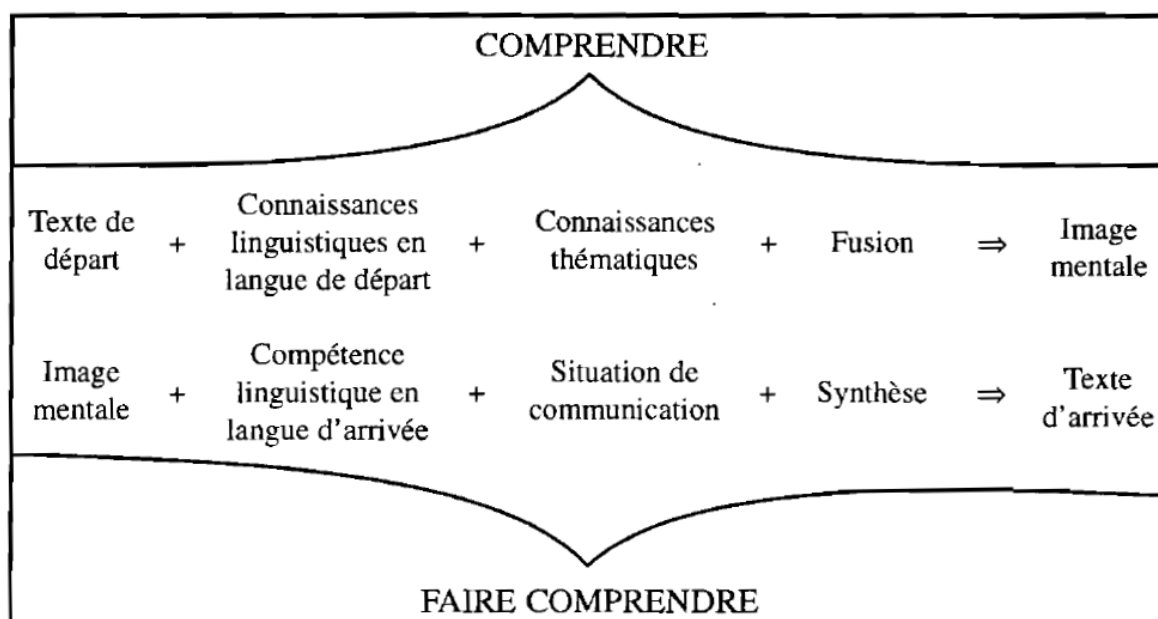


Figure 16. Processus de l'opération de traduction (Durieux, 2000 ; p.16)

Les premières lectures de l'article original nous ont laissée dubitative quant à son sens. Les connaissances sommaires acquises au fil de notre parcours académique et lors de recherches menées par curiosité pure n'auraient certainement pas suffi à traduire correctement ce texte.

Nous avons ainsi entrepris de nous constituer un *noyau conceptuel* (Vandaele, 2001) en médecine auquel nous pourrions rattacher toute nouvelle notion utile à la compréhension du texte. De peur de nous perdre dans les méandres de toutes les connaissances en neurologie à disposition, nous avons décidé de suivre la démarche documentaire proposée par Jammal (1999, p.218) dans « Une méthodologie de la traduction médicale », selon l'ordre suivant : anatomie, physiologie, pathologie, pharmacologie. Ce procédé nous a naturellement servi pour la rédaction de l'introduction de ce mémoire.

Afin d'éviter le sentiment de submersion face à la tâche qui nous attendait, nous avons mené des recherches du général au détail et de la vulgarisation à la spécialité, comme conseillé par Durieux dans son article « La recherche documentaire en traduction technique : conditions nécessaires et suffisantes » (1990, p.671). Nous avons tout d'abord consulté les pages web des hôpitaux et de leurs centres de la douleur destinées aux patients atteints des pathologies mentionnées dans l'article à traduire ainsi que tout autre type de douleur inflammatoire ou neuropathique.

Nous nous sommes ensuite intéressée aux pages d'encyclopédies (*Encyclopaedia Universalis* et *Britannica*) et des dictionnaires à propos de la structure et du fonctionnement des éléments anatomiques impliqués dans le développement présenté dans l'article à traduire : systèmes nerveux central et périphérique, récepteurs endocannabinoïdes, nocicepteurs, neurones, cellules gliales, etc. Tout concept incompris dans ces pages menait à l'étape suivante, à supposer que cette notion nous apparaisse essentielle à la compréhension du concept précédent ou essentiel lui-même dans le cadre de la traduction. La même démarche a ensuite été appliquée à des ouvrages recommandés aux étudiants en médecine. Lorsqu'un noyau fondamental d'informations nous semblait complet, nous nous intéressions davantage à des articles spécialisés destinés aux experts, en tentant de ne pas nous attarder sur les notions floues qui ne seraient d'aucune utilité à la réalisation du travail.

Si le catalogue *Libellule* de l'Université Catholique de Louvain nous a donné accès aux ouvrages encyclopédiques et de connaissances médicales élémentaires (et parfois plus avancées), nous nous sommes souvent tournée vers des ressources électroniques pour nous documenter au sujet du système cannabinoïde en particulier. Nous avons fait preuve d'une vigilance constante quant à la fiabilité des sources que nous trouvions. Heureusement, « *la plupart des revues médicales possèdent un site où elles mettent à la disposition de la communauté scientifique internationale un grand nombre d'articles de recherche* » (Soubrier, 2011, p.156). Plus précisément, nous avons utilisé des outils de recherche d'articles scientifiques tels que celui de la bibliothèque nationale de médecine américaine (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov), ou www.sciencedirect.com. Lors de la recherche de documents spécialisés, nous avons privilégié les sources électroniques. En effet, si le traducteur s'est longtemps et presque exclusivement rendu à la bibliothèque pour se procurer la documentation nécessaire, Francoeur et Brisebois (2001) observent qu'Internet regorge aujourd'hui d'information fiable, récente (et moins récente) et rapide d'accès. Pour s'assurer du caractère technique, de la validité et de la crédibilité des divers documents, les auteures conseillent de consulter des répertoires spécialisés, tels que les Catalogue et Index des Sites Médicaux de langue Française du CHU de Rouen (chu-rouen.fr/cismef/) ou l'outil de recherche

Sofia pour les sciences de la santé de l'Université de Montréal (bib.umontreal.ca/sciences-sante) que nous avons notamment employés.

2.2 Recueil terminologique

Par la suite, nous nous sommes attelée à la création d'une base terminologique. Après avoir noté les termes de l'article anglais original, nous avons cherché des équivalents au sein d'un corpus (de 425 693 mots) constitué de textes parallèles sur le programme Sketch Engine, à l'exception peut-être de quelques éléments qui ont nécessité des recherches plus approfondies pour trouver une traduction adéquate. Pour ce faire, nous avons notamment consulté le *dictionnaire de l'Académie Nationale de Médecine* (<http://dictionnaire.academie-medecine.fr>) et le *Grand dictionnaire terminologique* (<http://www.oqlf.gouv.qc.ca/ressources/gdt.html>).

Bien que le sujet abordé dans l'article à traduire n'en soit qu'à ces balbutiements dans une grande partie du monde francophone (quoique le Canada et la Suisse soient pionniers en la matière), la terminologie est bien ancrée et il ne convient donc généralement pas, à priori, de faire montre de créativité en terminologie et équivalent sémantique. Tout lexique nécessaire à notre traduction a déjà été utilisé par le passé dans d'autres textes scientifiques.

Il convient donc d'assurer une cohérence avec les ouvrages et travaux existants sur la thématique abordée. Néanmoins, toute forme de créativité n'est pas exclue. Lavault-Olléon (2013) rappelle que, si les contraintes paraissent plus nombreuses dans un texte non littéraire, certaines marges de liberté persistent dans le choix de la terminologie employée, des formulations, dans l'adaptation culturelle ou encore les libertés générées par le texte source même. L'analyse humaine et les décisions prises par le traducteur restent cruciales au bon déroulement du processus de traduction.

2.3 Rédaction

Enfin, nous avons rédigé une traduction de l'article source en français, reprenant des recherches ponctuelles si nécessaires. Pour ce faire, nous nous sommes inspirée de diverses théories de la traduction.

- Vinay et de Darbelnet (1995)

La traduction émane d'une étude comparative, structurelle et culturelle, entre langues pour assurer le passage d'une première (texte source) vers une deuxième (texte cible). Les auteurs distinguent des obligations et des libertés pour le traducteur sur les plans du lexique, de l'organisation et du message. Pour appréhender ces divers degrés de latitude, Vinay et Darbelnet nous conseillent de recourir à la traduction directe (transposition d'une langue à l'autre) sauf lorsque cette technique devient impossible, et que la traduction oblique s'impose. Les procédés impliqués dans ces deux stratégies reprennent : *l'emprunt, le calque, la traduction littérale, la transposition, la modulation, l'équivalence et l'adaptation*.

Cette théorie s'applique relativement bien au travail que nous avons mené pour deux raisons principales :

- (1) L'analyse des auteurs se concentre essentiellement sur l'anglais et le français, sources de bilinguisme au Canada. Les comparaisons structurelles et métalinguistiques observées sont donc, à priori, valables ici également.
- (2) Bien que notre texte source relève d'un domaine spécialisé et ne corresponde, de ce fait, pas à une langue générale, nous savons que l'anglais influence grandement toute discipline scientifique par sa caractéristique de *lingua franca* dans les publications. Nous pouvons supposer, dès les premières lectures de l'article original, que nombre de notions en français ressembleraient à celles du texte source.

Nous avons utilisé ces stratégies lors de la rédaction de ce mémoire mais nous nous sommes efforcée d'avancer avec prudence pour éviter toute traduction directe là où une traduction oblique aurait été impérative ou même préférable.

- Nida et Taber (1969)

Les auteurs soutiennent que les correspondances absolues interlinguistiques n'existent pas. Ils proposent plutôt les concepts d'équivalence formelle, qui respecte la forme du message source, et d'équivalence dynamique, qui se veut tournée vers le récepteur et sa compréhension profonde du message grâce à une formulation ancrée dans sa langue et sa culture.

Dans notre cas, le texte source ne contient aucun ou peu d'éléments culturels ou linguistiques propres à un public anglophone. En effet, nous traitons d'un sujet dont les réalités demeurent identiques, qu'importe la langue dans laquelle nous nous exprimons. Néanmoins, le découpage de cette réalité ou la perception qu'un public cible pourrait avoir peut changer d'une langue à l'autre. C'est pourquoi nous avons tenté de privilégier les équivalences dynamiques. En définitive, l'objectif premier de notre traduction consiste à communiquer un message à notre public. Leurs compréhension et confort de lecture occupent une place centrale dans nos processus de décision.

- Balliu (2005)

Une traduction spécialisée ne peut être réduite à un *transcodage terminographique* (p.68). De nombreux autres éléments sont à prendre en compte : le sociolecte médical, les acteurs impliqués, les mots communs, le bagage affectif, etc.

Notons que, en raison du quasi-monopole anglo-saxon des revues médicales, tous les experts ont tendance à publier leurs découvertes en anglais, quelle que soit leur langue maternelle. Le langage médical a donc, au fil du temps, évolué vers « *un style, et même un lexique, de plus en plus approximatifs* » (Balliu, 2005, p.70).



3 Choix de traduction

3.1 Lexicaux

3.1.1 Synonymes et mots similaires

La synonymie parfaite n'existe pas ou peu (Dubuc, 1978, p.62). Deux termes synonymes quelconques ne recouvrent jamais absolument tous les mêmes éléments de sens. Certaines distinctions, parfois très subtiles, peuvent être relevées. Le domaine de la médecine n'échappe pas à ce phénomène. Nous notons ici quelques synonymes ou termes similaires étudiés lors du processus de traduction.

- **Analgésique / antalgique**

Bien que l'article original utilise exclusivement le terme « *analgesic* », il convient de s'assurer si un terme ou l'autre est plus adapté à tel ou tel contexte.

Le Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine – version 2020 définit

- Antalgique, (n.m.) « *médicament qui diminue la douleur sans abolir la conscience* » et (adj.) « *qualifie tout moyen physique ou médicamenteux capable de calmer la douleur* » ;
- Analgésique, (n.m.) « *médicament qui supprime ou atténue la sensibilité à la douleur* » et (adj.) « *se dit d'une substance capable d'abolir la perception des sensations douloureuses sans entraîner la perte de conscience* ».

La différence majeure entre les antalgiques et les analgésiques réside donc dans leur puissance d'action face à l'algie. En effet, si le premier semble se limiter à un apaisement de la douleur, le second est étudié pour supprimer totalement les sensations douloureuses ou presque.

Si, lors de la rédaction de la traduction vers le français, les deux termes auraient pu être utilisés de manière interchangeable dans la plupart des cas, nous avons privilégié le terme « analgésique » pour respecter le choix des auteurs, puisque la distinction existe également en anglais. Cette option semble aussi être légèrement plus courante dans les textes parallèles rassemblés sur le programme Sketch Engine comme nous pouvons l'observer sur les captures d'écran suivantes.

on large et à fortes doses de la morphine, **analgésique** de référence en postopératoire, a fait appa
 raitre d'aujourd'hui. Les prescriptions d'associations d' **analgésiques** de classes différentes et/ou de techniques
 d'association en agents hypnotiques, un bénéfice **analgésique**, une épargne morphinique, une diminution
 d'une prévention des NVPO et un bénéfice **analgésique** [11] • Les médicaments agonistes alpha 2
 du système nerveux central. Les propriétés **analgésiques**, anti émétiques et anxiolytiques de la clonidine
 pour les récepteurs alpha 2. Son efficacité **analgésique** est identique à la clonidine mais son profil
 pharmacologique (et coll., 2001) : 1. il possède une action **analgésique** pour des douleurs réfractaires à d'autres a
 nalgésiques pour des douleurs réfractaires à d'autres **analgésiques** ; 2. un cannabinoïde synthétique contrôler
 les effets lors de l'introduction d'une autre classe d' **analgésiques** ; 3. on pense qu'un système cannabinoïde
 intervient dans la régulation de la douleur. Le potentiel **analgésique** des cannabinoïdes a conduit à des investis
 sements pour jouer un rôle important dans le processus **analgésique** (Hohmann, 2002 ; Malan et coll., 2002). De
 nombreux cannabinoïdes possédant des propriétés **analgésiques**, mais dénués des effets centraux délétères
 ont suffisamment intéressés au potentiel **analgésique** des cannabinoïdes. Souvent les auteurs ont
 comparé des psychoactifs présentant une activité **analgésique**. Ces résultats sont contestés notamment par
 le fentanyl, également non psychoactif, est un **analgésique** puissant limité toutefois par un effet seuil (li
 é à des activités cannabinoïdes et **analgésiques** Volume 2, Numéro 2 Cannabis 3 La recherche
 thérapeutiques (tableau 2). Études sur les effets **analgésiques** du cannabis et des cannabinoïdes chez les
 patients d'appoint, soit en association avec les **analgésiques** traditionnels dans les situations de douleur
 chronique, soit du Δ^9 -THC, ou encore, un **analgésique** standard (non précisé) ou un placebo. D'autre
 part (non précisé) ou un placebo. D'autres **analgésiques** sont disponibles en tout temps, évidemment

Rows per page: 20 1–20 of 187 1 / 10

Figure 17. Occurrences de [analgésique], Sketch Engine

connues pour leurs effets euphorisants et **antalgiques**. Le monoxyde d'azote (NO) est également
 capable d'attribuer un rôle anti-inflammatoire et **antalgique** au SEC. Une synergie a été démontrée ent
 re des récepteurs CB2 dans ces processus **antalgiques**, notamment dans les douleurs inflammatoires
 et utilisées comme nouveaux médicaments **antalgiques**, sans présenter les manifestations indésira
 bles attribuables aux différents agents **antalgiques**. Le problème n'est pas différent en peropérat
 ion intéressante si l'on compare aux autres **antalgiques** non morphiniques utilisés en pratique cour
 ante, association, venir compléter la panoplie des **antalgiques** disponibles. Cependant, très peu d'études s
 ont fait. Double aveugle, avec placebo Pas d'effet **antalgique** du THC ; doses plus importantes moins effi
 caces ; Double aveugle, avec placebo Pas d'effet **antalgique** ; sédation chez 7 patients Maurer et coll. (19
 93) cas, autorisant une diminution des autres **antalgiques** ; pas de modification de l'humeur Notcutt et
 coll. La démarche dans laquelle la prescription d' **antalgiques** est guidée par l'intensité de la douleur (plus
 Trois « paliers » ont été décrits par l'OMS : **antalgiques** non opioïdes, opioïdes faibles et opioïdes fo
 rtes. De nombreux traitements médicamenteux (**antalgiques** et co-antalgiques) ont été validés en douleu
 r (échelle ou échelles catégorielles, utilisation d' **antalgiques**) ; - fonctionnement physique (Multidimensi
 onnel et risques liés à l'utilisation prolongée d' **antalgiques** opioïdes. Il existe de nombreuses évidence
 s notamment en ce qui concerne la gestion des **antalgiques**). Pour le médecin, c'est un gain de temps et
 une œuvre de la loi (prescription et utilisation d' **antalgiques**, développement des réseaux, analyse qual
 itative de la douleur et d'algologues ; o consommation d' **antalgiques** opioïdes ; o implémentation de la mesure d
 remboursement des médicaments pour les **antalgiques**, énumère certaines affections susceptibles
 de ne pas avoir de traitement curatif possible, les **antalgiques** sont insuffisants ; - la douleur interfère avec

Rows per page: 20 1–20 of 65 1 / 4

Figure 18. Occurrences de [antalgique], Sketch Engine

- Opioïde / opiacé

Comme pour la paire de synonymes précédente, les auteurs n'ont utilisé qu'un seul de ces deux termes en anglais, à savoir « *opioid* ».

Le Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine – version 2020 définit

- Opioïde, (n.m.) « *molécule naturelle ou synthétique, agoniste ou antagoniste des récepteurs morphiniques* » et (adj.) « *se dit d'une substance ayant des propriétés voisines de celles de l'opium* » ;
- Opiacé, (n.m. et adj.) « *se dit d'une substance qui contient de l'opium ou l'un de ses dérivés semisynthétiques qui en a les propriétés* ».

Le terme « opioïde » semble plus général que « opiacé » et paraît même pouvoir englober ce dernier. C'est pour cette raison que nous avons initialement décidé de traduire « *opioid* » par « opioïde ». Cependant, nous nous apercevons rapidement que l'un des termes est significativement plus utilisé que l'autre dans les textes parallèles du corpus.

ion des récepteurs du SEC et l'analgésie par les **opiacés** (25). Divers travaux récents plaident pour une co
dres substances psychotropes, dont l'alcool, les **opiacés**, la cocaïne, l'ecstasy et les médicaments d'ordo
age de cannabis et celui de substances illicites (**opiacés**, cocaïne, inhalants, hypnotiques). L'augmentat
its avec douleurs sévères non soulagées par les **opiacés** ; 1 patient atteint de migraine Cannabis sativa int
t difficile à traiter. Il y a plus de 20 ans, seuls les **opiacés** étaient utilisés, avec les effets secondaires bien c
administration intramusculaire. En général, ces **opiacés** étaient prescrits par l'anesthésiste, qui avait son
adrol constituaient alors la médication de base. L' **opiacé** le plus populaire (et le moins cher) pour la PCA e
en intraveineuse était (et reste) la morphine. Les **opiacés** sont administrés comme deuxième choix, même
morphine Le paracétamol est un analgésique non **opiacé** fréquemment utilisé dans la prise en charge post
type N et contribue aux effets analgésiques des **opiacés** (Seward et al. 1991; Bourinet et al. 1996). De plu
endant, si le traitement qui précède n'est pas un **opiacé**, la naloxone sera sans effet (Amanzio and Bene
ompte tenu de l'éventail important des effets des **opiacés** (analgésie, sédation, myosis...), l'existence de pl
études mettant en évidence un lien fort entre les **opiacés** et le système β -adrénergique. Les catécholamin
ation que cette liaison se fait sur des récepteurs **opiacés** reposait sur deux arguments: - la distribution rég
er les effets secondaires liés à l'administration d' **opiacés** exogènes. Par ailleurs, des avancées thérapeuti
uction d'une tolérance. En effet, la tolérance aux **opiacés** qui apparaît lors de l'utilisation répétée d'opiacés
piacés qui apparaît lors de l'utilisation répétée d' **opiacés** est due à une désensibilisation des récepteurs μ
its avec douleurs sévères non soulagées par les **opiacés** ; 1 patient atteint de migraine Cannabis sativa int
diminue ainsi l'effet hédonique de l'alcool et des **opiacés** chez l'animal. De même, le rimobabant est effica
s souffrant de dépendance à diverses drogues (**opiacés**, tabac et alcool)9. Rôle des adipocytes Figure 4

Rows per page: 20 1–20 of 22 1 / 2

Figure 19. Occurrences de [opiacé], Sketch Engine

autres systèmes de régulation comme le système **opioïde**, le système vanilloïde, la plupart des neurotransmetteurs administrable. Ainsi, l'épargne en morphine d'un **opioïde** peu puissant peut être masquée par ce mode d'évaluation périaqueducule (SGPA) activent un neurone **opioïde** (probablement enképhalinergique). Ce neurone sécrète le β -lipotropine (Goldstein et al. 1979). Ce peptide **opioïde**, la dynorphine, inhibe puissamment les contractures. La CCK est un antagoniste endogène du système **opioïde** intervenant dans le contrôle des messages nociceptifs. À la suite d'un traitement chronique avec un **opioïde**. Sur la base des connaissances actuelles, deux actions ont été observées chez des souris rendues dépendantes vis-à-vis de cet **opioïde** ou de la morphine (Kastin et al. 1994). Cependant, les effets des opioïdes. Si le bénéfice que le système **opioïde** procure à l'individu est facilement concevable, le rôle de l'activation d'un canal ASIC et le relargage d'un peptide **opioïde** endogène, la Met-enképhaline. Ces effets spectaculaires.

Figure 20. Occurrences de [opioïde], Sketch Engine

« Opioïde » semble être utilisé davantage pour qualifier le système endogène tandis que « opiacé » sert à mentionner les divers dérivés thérapeutiques. Nous avons par conséquent tenté d'observer cette même distinction dans la traduction.

- **Mésusage / abus**

Les significations de cette paire de termes divergent peut-être plus clairement que pour les paires précédentes.

Le Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine – version 2020 définit

- **Mésusage**, (n.m.) « *utilisation non conforme aux conditions d'utilisation recommandées d'un produit de santé* » ;
- **Abus**, (n.m.) « *utilisation excessive et volontaire, permanente, ou intermittente, d'une ou de plusieurs substances psychoactives ou non, ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique* ».

Le premier concerne donc toute utilisation non conforme aux recommandations, quelle qu'elle soit, tandis que le second fait spécifiquement mention d'une utilisation excessive et volontaire.

Comme nous pouvons l'observer dans la Figure 20, « abus » est utilisé plus ou moins fréquemment dans les textes parallèles du corpus mais « mésusage » n'a pas été mentionné une seule fois. Cependant, la distinction est essentielle dans l'article traduit et il convient donc d'utiliser le terme adéquat selon le contexte.

l'usage du cannabis remplace les diagnostics d'	abus	et de dépendance au cannabis, autrefois retrouv
irs comme la pauvreté matérielle, une histoire d'	abus	ou d'intimidation lors du jeune âge et la présence
aute probabilité d'être utilisés comme drogues d'	abus	. Les choses n'en sont pas restées là puisqu'en 1
s avantages, des inconvénients et des risques d'	abus	. Le financement à l'acte permet que seuls les ac
ques dans les choix thérapeutiques. Le risque d'	abus	est une limitation excessive du nombre de presta
aute probabilité d'être utilisés comme drogues d'	abus	. Les choses n'en sont pas restées là puisqu'en 1
u gène du récepteur CB1 (CNR1) sont liées aux	abus	de multiples substances telles que l'héroïne, l'alco
itténue cette libération de DA qui survient avec l'	abus	de drogues. Cependant, l'effet similaire produit p
'le récepteur CB1. Certainement, les drogues d'	abus	entraîne en aigu une élévation de la libération de
clusions hâtives pour l'ensemble des drogues d'	abus	. Une équipe de recherche a récemment démontré
acologiques pour la dépendance aux drogues d'	abus	. Ainsi, le système endocannabinoïde est impliqu
traitement des symptômes psychotiques et des	abus	de substances pourrait s'avérer avantageuse. Si
été démontrées efficaces dans le traitement des	abus	de substances chez des patients présentant de fi
s animales sur l'approche pharmacologique des	abus	de substances utilisant différents modèles de stre
me dans le cortex préfrontal. La prévalence des	abus	de substances dans cette population est notable

Rows per page: 20 1–15 of 15 1 / 1

Figure 21. Occurrences de [abus], Sketch Engine

- Endorphine / endomorphine

Le Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine – version 2020 définit

- Endorphine, (n.f.) « *neuropeptide opioïde endogène, dérivé de la pro-opiomélanocortine hypothalamique et aussi produit dans d'autres parties de l'encéphale, la moelle épinière, le tube digestif..., se liant comme les enképhalines à des récepteurs spécifiques intervenant particulièrement dans l'analgésie* » ;
- Endomorphine, (n.f.), renvoie à l'entrée d'endorphine.

Il semblerait que cette paire de synonymes ne présente pas, selon l'Académie de Médecine, de différence de sens majeure. Nous avons, pour cette raison, privilégié l'usage le plus fréquent dans les textes parallèles du corpus. Bien que « endorphine » n'apparaisse que quatre fois, « endomorphine » n'y figure pas du tout.

est important dans le contrôle de l'appétit, et les **endorphines**, bien connues pour leurs effets euphorisants et hormones mélanotropes (α , β et γ -MSH) et les **endorphines** ont été initialement isolées à partir d'extraits hypothalamiques afin de rendre hommage à l'inspiration que les **endorphines** ont jouée sur la découverte de ces nouveaux ligands de la stimulation de la libération locale d'**endorphines** endogènes par les kératinocytes. En effet, il a été

Figure 22. Occurrences de [endorphine], Sketch Engine

- Dose / dosage

Le Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine – version 2020 définit

- Dose, (n.f.) « *quantité de médicament, de toxique ou d'un agent physique administrée à un patient ou reçue par une victime, en une fois ou en un temps donné* » ;
- Dosage, (n.m.) « *en pharmacie, quantité de médicament, exprimée en poids, contenue dans un comprimé, une gélule, des gouttes ou administrée par voies veineuse ou transcutanée, ou par inhalation* ».

Le dosage réfère donc plutôt à la préparation du médicament tandis que la dose est directement liée à son administration au patient. Or, ici, c'est essentiellement cette deuxième signification qui nous intéresse. L'usage dans le corpus de textes parallèles de Sketch Engine conforte ce choix d'utiliser « dose » (242 occurrences) plutôt que « dosage » (5 occurrences), tout en s'assurant que cette préférence soit en accord avec le contexte de chaque apparition du terme.

t aux cannabinoïdes sous forme de médication à **dosage** contrôlé semble entretenir une confusion dans la normale de la CRP varie selon les techniques de **dosage** et il est nécessaire de se référer aux normes du l'origine inflammatoire ou par carence martiale. Le **dosage** de la ferritine est l'élément le plus discriminant. 4. receptors different than Δ9-THC targets. At high **dosage**, ECBs interact with PPARs, leading to variable effects and activates PPAR-γ receptors. Given orally at **dosage** of 10 and 30 mg/kg, it selectively reduced alcohol

Figure 23. Occurrences de [dosage], Sketch Engine

mois» (18). Diverses études ont montré qu'à la **dose** de 20 mg par jour, le rimonabant favorise la perturbation des rythmes circadiens disponibles à l'époque en réduisant leurs **doses**, faciliter la stabilité hémodynamique, réduire le coût. Cependant, cette utilisation large et à fortes **doses** de la morphine, analgésique de référence en postopératoire, les douleurs au mouvement, effets secondaires **doses** dépendants, pouvant être très invalidants pour le patient. En effet, l'administration de morphiniques à fortes **doses** en peropératoire était la méthode la plus simple et la plus efficace pour réduire les **doses** d'agents hypnotiques et assurer une stabilité hémodynamique. La meilleure réhabilitation postopératoire avec les **doses** recommandées dans la prévention des nausées et vomissements, c'est-à-dire 8 mg. La **dose** unique administrée en début d'intervention (0,1 mg/kg) est efficace, chez les patients consommant de fortes **doses** de morphiniques en préopératoire et/ou souffrant de douleurs. Benzon HT, McCarthy RJ. Perioperative Single **Dose** Systemic Dexamethasone for Postoperative Pain. L'usage du cannabis au cannabis et les altérations cognitives La **dose** consommée, le mode d'utilisation, l'abstinence prolongée et les effets cognitifs semblent en partie dépendre de la **dose** consommée. À court terme, les effets cognitifs de

Figure 24. Occurrences de [dose], Sketch Engine

3.1.2 Anglicismes

Comme nous l'avons mentionné dans la partie dédiée à la théorie de Vinay et de Darbelnet, la dominance des publications spécialisées anglophones influence considérablement les textes originaux ou traduits en français, à tel point que « *paradoxalement ce peut être la traduction en français qui peut poser un problème [d'ambiguïté]* » (Soubrier, 2011, p. 143) plutôt qu'un terme anglais francisé. Cette vision suscite le débat, à savoir si le traducteur doit privilégier le bon usage de sa langue ou l'usage pratique qu'en font les auteurs et les lecteurs (Soubrier, 2011). Nous préférons proposer une traduction la plus claire possible à notre public cible, quitte à enfreindre quelques règles de la langue française. Cependant, tout autre choix serait naturellement justifiable.

Ainsi, nous traduisons par exemple :

« (...) *joint damage in the DMM osteoarthritis model* » (p.63, l.4)

« (...) les dommages articulaires dans le modèle d'arthrose de DMM »

« *Using complementary genetic and pharmacological approaches* » (p.63, l.104)

« Le recours à des approches génétiques et pharmacologiques complémentaires ». Notons que cet emprunt à l'anglais figure également dans le titre de notre mémoire.

« *The development of cisplatin-induced hyperalgesia* » (p.68, l.104)

« Le développement de l'hyperalgésie induite par le cisplatine ».

3.1.3 Médicaments

Plusieurs molécules thérapeutiques figurent dans l'article source sous la forme d'un nom plutôt qu'une série de lettres et de chiffres : Sativex®, le rimonabant, le nabilone, le paclitaxel, etc. Deux questions ont émergé quant à la traduction de ces termes :

- L'appellation française est-elle la même qu'en anglais ?
- L'appellation est-elle une marque déposée et requiert-elle par conséquent le symbole ® à sa suite ?

Comme observé dans la Figure 22, le corpus de textes parallèles utilise Sativex® en français également :

outes les 4 h ou moins. Dose moyenne : 5 vap./j **Sativex** Irritation dans la bouche chez 20 à 25% des patients
 aines Extraits de cannabis Scores de douleur au **Sativex** supérieur au placebo (vaporisation) repos et au r
 et au mouvement – pour douleur au repos et au **Sativex** raideur matinale – mouvement, qualité de qualité
 s de douleur – (vaporisation) effets secondaires **Sativex** Wissel et coll.19 2006 11 patients avec douleur r
 de la douleur – (vaporisation) échelle de douleur **Sativex** neuropathique – sommeil Revue Médicale Suisse
 , sommeil, score de douleur neuropathique avec **Sativex** ; effets maintenus à la même dose après un an ;
 blèmes digestifs et sédation plus fréquents avec **Sativex** Revue Médicale Suisse – www.revmed.ch – 18 ju

Figure 25. Occurrences de [Sativex], Sketch Engine

Ensuite, Sativex® est une marque déposée de GW Pharma Limited au Royaume-Uni (GW Pharmaceuticals, 2012). Il convient donc d'y apposer le symbole approprié.

Le second médicament apparaît sous son appellation générique (Sanofi, 2008), aussi utilisée en français par l'agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS), puisqu'il était vendu sous le nom commercial de Acomplia® jusqu'en 2008.

De façon comparable, les auteurs présentent le nabilone sous son appellation générique, comme nous pouvons l'observer sur la notice du Cesamet® (nom commercial) publiée sur le site de la FDA, l'agence américaine responsable de l'approbation nationale des produits médicamenteux (FDA, s.d.). En français, ce produit porte le même nom comme nous pouvons l'observer dans le corpus sur Sketch Engine qui affiche 52 occurrences (court extrait à la Figure 23).

Synthétiques Dronabinol (Marinol®) **Nabilone** (Cesamet®) Lévonantradol HU-210 (Cesamet®)
 de la clinique de la douleur </s><s> **Nabilone** </s><s> Témoignages </s><s> 30 %
 clinique de la douleur ont reçu de la **nabilone** . </s><s> Environ un tiers des patients
 joniste cannabinoïde de synthèse, la **nabilone** (Cesamet®), dans le traitement de la
 plastique) et reçoivent 1 ou 2 mg de **nabilone** toutes les huit heures pendant 24 heures
 ures pendant 24 heures. </s><s> La **nabilone** est associée à une pompe à </s><s>
 ébo = seulement morphine, groupes **nabilone** = morphine + 1 ou 2 mg de nabilone l
 nabilone = morphine + 1 ou 2 mg de **nabilone** toutes les huit heures). </s><s> Les c
 ques du Δ9- comme le dronabinol, la **nabilone** ou le lévonantradol. </s><s> Dans le

Figure 26. Occurrences de [nabilone], Sketch Engine

Les agents chimiothérapeutiques tels que le paclitaxel ou le cisplatine et tous les autres médicaments mentionnés (naproxène, gabapentine, etc.) ne sont pas soumis à une marque déposée.

3.1.4 Expériences scientifiques

Divers tests menés sur des animaux de laboratoire sont mentionnés dans l'article source. Des équivalents en français ont naturellement déjà été employés dans divers ouvrages et il convient donc de les trouver pour s'assurer de la bonne traduction.

Héon (2005, p.289-291) présente un tableau des tests comportementaux de nociception au chapitre 9 de la *Pharmacologie de la douleur* de Beaulieu, et propose une traduction des expériences suivantes, dont le fonctionnement est détaillé dans l'article traduit :

Tail flick/withdrawal test	Test de retrait de la queue
Hot plate test	Test de la plaque chauffante
Writhing test	Test de contractions abdominales
Formalin test	Test au formol
Von-Frey test	Test de von Frey
Paw pressure (Randal-Selitto test)	Pression sur la patte (test de Randal-Selitto)

L'équivalent français pour les autres modèles de nociception ont été trouvés dans plusieurs ouvrages.

Lovant (2017, p.50,56) recourt au modèle suivant dans sa thèse d'exercice :

Light/dark test	Test de préférence lumière/obscurité
-----------------	--------------------------------------

Les deux tests suivants étaient traduits dans un document publié par l'INSERM (2012, p.271-299) :

Conditioned place preference	Préférence de place conditionnée
Conditioned place avoidance	Aversion de place conditionnée

Le Bars, Pollin et Plaghki (2012, p.19) mentionnent trois modèles de douleur neuropathique induite par une ligature nerveuse :

Chronic constriction injury	Lésion par constriction chronique
-----------------------------	-----------------------------------

Partial sciatic nerve lesion

Section partielle du nerf sciatique

Spinal nerve ligation

Section d'un nerf spinal

Dans leur article, Bourin, Hascoet et Jolliet (2000, p.191) analyse, entre autres, le modèle suivant :

Intracranial self-administration

Auto-administration intracrânienne

Kanyonga et coll. (2009, p.650) utilisent le test suivant lors de leurs recherches :

Rotarod assay

Test de la tige tournante

Enfin, nous avons éprouvé davantage de difficultés à traduire la dernière expérience mentionnée dans l'article source. En effet, si des mentions au « nesting test » apparaissent dans divers documents, comme dans le travail de Cabanas (2016, p.124), aucun ne semble proposer d'appellation en français à proprement dit. Nous avons donc décidé d'approfondir notre compréhension du déroulement de l'expérience avant de traduire plus librement ce modèle comme suit :

Nesting test

Test de nidification

3.1.5 Acronymes

Plus d'une cinquantaine de sigles de natures différentes figurent dans le texte source, comme dans beaucoup d'autres textes parallèles. Néanmoins, certains n'existent pas en français ou en anglais, quelques-uns copient l'original anglais, d'autres sont traduits (Soubrier, 2011, p.142). Nous avons, par conséquent, trié les divers acronymes en catégories pour faciliter le processus de traduction.

Sigles identiques à l'anglais	Sigles traduits [français (anglais)]
2-AG ; ABHD ; ACPA ; ADAM-TS ; AEA ; AIA ; BB ; CB ; CBD ; CCI ; CCL ; CD4/8+ ; CIA ; COX ; DAGL ; DAMGO ; db/db ; DMM ; FAAH ; FLS ; i.p. ; i.pl. ; i.t. ; IFN ; IL ; LOX ; LPS ; MAGL ; MIA ; MOR ; NAPE(-PLD) ; NO ; NOD ; ob/ob ; p.o. ; PAM ; PEA ; PPAR ; s.c. ;	ACF (CFA) ; AINS (NSAID) ; ESH (sHE) ; LNP (PNI) ; LPNS (pSNL) ; NPIC (CIPN) ; PC (HP) ; s.o. (N/A), SNC (CNS) ; SNP (PNS) ; SPP (PPS) ; ST (WB).

SNI ; SNL ; STZ ; THC ; TNF ; TRP ; xP.	
---	--

La traduction garde ces sigles anglais pour différentes raisons. Une première catégorie de sigles convient tout à fait à la traduction du terme en français et ne nécessite donc aucune adaptation. La seconde catégorie s'est imposée dans l'usage francophone et il convient donc de les conserver dans la traduction. Nous avons cependant souhaité indiquer, dans le texte, l'origine de chaque abréviation si celle-ci n'était pas évidente, à l'exception faite des termes consacrés tels que « souris ob/ob » (obèse), « db/db » (diabétique) ou « NOD » (diabétique non-obèse).

Les observations de Balliu (1995, pp.657-658) confortent nos choix, en ce sens que les *acronymes anglosaxons* sont souvent gardés dans la traduction française, bien plus que leurs *équivalents naturels*.

Avant de pouvoir n'utiliser que le sigle, le terme entier accompagné de son acronyme doit apparaître (Soubrier, 2011, p.142). Cependant, le texte source n'a pas toujours respecté scrupuleusement cette règle. Il convient de la respecter dans notre traduction.

« *Osteoarthritis can also be modeled in mice by destabilization of the medial meniscus by surgically sectioning a ligament in the joint. The CB2 receptor agonist HU308 reduced joint damage in the DMM osteoarthritis model* » (p.63, l.1)

« La déstabilisation du ménisque médial (DMM) peut également modéliser l'arthrose chez des souris par la section chirurgicale d'un ligament de l'articulation. L'agoniste du récepteur CB₂ HU308 limite les dégâts articulaires dans le modèle d'arthrose de DMM ».

3.2 Grammaticaux

3.2.1 Genres

Une des particularités de la langue anglaise réside dans l'absence de genre apparent, à l'exception par exemple des pronoms et déterminants personnels.

S'assurer du genre de chaque terme, enzyme, ligand, molécule... était donc crucial pour garantir la qualité de la traduction.

Féminin	Masculin
Amitryptiline ; buprénorphine ; concanavaline ; COX (oxygénase) ; cytokine ; DAGL (lipase) ; dynorphine ; FAAH (hydrolase) ; FABP (protéine) ; gabapentine ; hyrdolyse ; indométacine ; interleukine ; kinase ; lamina ; lipase ; LOX (oxygénase) ; moelle ; microglie ; mitochondrie ; mitose ; MAGL (lipase) ; naloxone ; NAPE (amine) ; PEA (amine) ; p38 (protéine) ; prostaglandine ; streptozotocine ; thrombine ; tubuline ; vincristine	2-AG (glycérol) ; A- (antagoniste) ; ACEA (amide) ; ACF (adjuvant) ; AM- (agonistes) ; ACPA (amide) ; BIA- (inhibiteur) ; carraghénane ; cisplatine ; CP- (cannabinoïde) ; -cyte ; DAMGO (opioïde) ; diclofénac ; époxyde ; ester ; fentanyl ; formol ; glutamate ; glycérol ; GW- (agoniste) ; hétérodimère ; HU- (cannabinoïde) ; ibuprofène ; interféron ; JNJ-/JTE-/JZL-/KML-/KT- (inhibiteurs, antagoniste et agoniste) ; LPS (saccharide) ; lymphome ; macrophage ; mitogène ; MJ-/MJN- (antagoniste et inhibiteur) ; MIA (acétate) ; naproxène ; neuroblastome ; NO (oxyde) ; NMP- (agoniste) ; nucléole ; O-/OMDM- (agoniste, inhibiteur, antagoniste) ; paclitaxel ; peptide ; PF- (inhibiteurs) ; phénotype ; protéoglycane ; rimonabant ; SA- /SBFI- (inhibiteurs) ; Sativex® ; réticulum ; TPPU-/URB- (inhibiteurs) ; vinca alcaloïde ; WIN-/ZCZ- (agoniste, effecteur)

Deux termes peuvent être indifféremment accordés au masculin ou au féminin : enzyme et AEA (selon son appellation d'amide, masculin, ou d'amine, féminin). Par

souci de cohérence et par choix arbitraire, nous avons toujours accordé « enzyme » au féminin et « AEA » au masculin.

3.2.2 Prépositions

Naturellement, les prépositions anglaises ne peuvent être traduites par leur première entrée dans un dictionnaire bilingue. Afin de proposer une traduction correcte, nous avons étudié les usages de la langue de spécialité médicale. Nous citons ici quelques exemples représentatifs de cette étude.

« (...) *pharmacotherapies aimed at the endocannabinoid system* » (p.52, l.10)

L'usage dans le domaine médical parle de « pharmacothérapies ciblées » de différents systèmes. Pour cette raison, nous avons traduit ici par : « pharmacothérapies ciblées du système endocannabinoïde ».

« (...) *cannabinoids in rodent models of acute and chronic and inflammatory pain* »
(p.52, l.39)

Comme indiqué dans la Figure 27, nous pouvons traduire par « cannabinoïdes dans les modèles murins de douleurs aiguë, chronique et inflammatoire ».

les cannabinoïdes sont plus évidents **dans** des **modèles** animaux que dans des cultures de cellules neur
cannabinoïdes possèdent une activité **dans** des **modèles** animaux de douleur aiguë et d'allodynie quand i
de type 2 a, par ailleurs, été lié **dans** plusieurs **modèles** à la fois à la dépendance au cannabis et au dév
léroti 17/01/06 13:29:14 que du THC **dans** un **modèle** murin [17]. Nous avons ainsi trouvé que le THC
appler à l'homme les résultats obtenus **dans** le **modèle** d'athérosclérose chez la souris dépourvue d'apc
ur traiter la douleur **dans** pratiquement tous les **modèles** expérimentaux testés à ce jour, et ce, plus partic
à ce jour, et ce, plus particulièrement dans les **modèles** de douleur neuropathique, mais aussi de doule
; récepteurs cannabinoïdes sont actifs **dans** les **modèles** animaux de douleur. De plus, certaines données
ation de cellules tumorales humaines **dans** des **modèles** expérimentaux animaux [19]. De plus, une muta
ion faciliterait l'orientation des patients **dans** un **modèle** de fonctionnement par paliers. Elle pourrait égal

Figure 27. Occurrences de [modèles], Sketch Engine

« *Several clinical studies have demonstrated the analgesic effects of cannabinoids in human disease states* » (p.53, l.4)

Traduit ici par « effets antalgiques des cannabinoïdes pour certains états pathologiques chez l'humain ».

« *In addition to being the primary hydrolytic enzyme for 2-AG* » (p.53, l.43)

Traduit comme suit, « Outre son rôle de principale enzyme hydrolytique auprès du 2-AG ».

« (...) *the **Gram-negative** bacterial-derived endotoxin lipopolysaccharide (LPS)* »
(p.57, l.64)

Lors des recherches préliminaires, les unités terminologiques « Gram négatif » et « à Gram négatif » semblaient appartenir à l'usage en nombres similaires d'occurrences. Cependant, les auteurs des divers textes du corpus sur Sketch Engine favorisent davantage la première solution. J'ai donc décidé de suivre la préférence observée dans le domaine qui nous intéresse.

« *Collagen-induced arthritis (CIA)* » (p.60, l.65)

Ce modèle est toujours traduit de la manière suivante : « Arthrite induite par le collagène (CIA) ».

liémétiques des cannabinoïdes et l'hypothermie	induite par	l'injection intracérébroventriculaire de THC. La p
Il y a eu un renouveau d'intérêt pour l'analgésie	induite par	les cannabinoïdes (28). Les agonistes des réce
sur l'inflammation chronique de l'arthrite murine	induite par	le collagène, un modèle d'arthrite rhumatoïde ch
gène et de la sécrétion d'IFNα [15]. L'inhibition,	induite par	le THC, de l'activation des cellules T helper fait
l'étudié les mécanismes d'action de l'analgésie	induite par	les cannabinoïdes. Comme pour les opioïdes, c
note un certain regain d'intérêt pour l'analgésie	induite par	les cannabinoïdes. Les agonistes des récepteur
une modification de l'activité neuronale, qui est	induite par	une stimulation produite lors d'un événement ph
au. Une diminution de l'hyperalgésie thermique	induite par	l'inflammation est également observée (Caterine
partie responsable de l'hyperalgésie thermique	induite par	le facteur de croissance nerveux NGF (Kerr et a
À la diversité génique s'ajoute également celle	induite par	les épissages alternatifs. 39 Figure 15 : Topolog
» (Calcutt and Chaplan 1997) et de neuropathie	induite par	la vincristine (Fukuizumi et al. 2003). Une autre
e dans des modèles d'hyperalgésie mécanique	induite par	l'inflammation ou par des injections intramusculi
ronale (Friesen et al. 2007), de l'hypersensibilité	induite par	l'inflammation (Duan et al. 2007), du conditionne
ques: - la respiration: la dépression respiratoire	induite par	les agonistes μ serait due à une baisse de sens
ban and Smith 1993). Par exemple, l'analgésie	induite par	le DAMGO, un puissant agoniste spécifique des
himbine et le methysergide diminue l'analgésie	induite par	l'administration de morphine i.c.v. (Zhong et al. '
té anti-opioïde dont la mise en jeu pourrait être	induite par	la stimulation des récepteurs des opioïdes. Une
augmenter son efficacité analgésique. L'analgésie	induite par	les opioïdes (endogènes ou exogènes) est rédu
ie morphinique et certaines formes d'analgésie	induite par	le stress; - diminuent la tolérance au lévorphan
e épineur est responsable de l'hypersensibilité	induite par	l'inflammation. Cette augmentation d'expressio

Rows per page: 20 1-20 of 67 1 / 4

Figure 28. Occurrences de [induite par], Sketch Engine

3.3 Stylistiques

3.3.1 Groupes nominaux

Outre la nouveauté qu'un tel sujet scientifique représentait pour nous et les éléments terminologiques, un des plus grands défis de traduction consistait à décortiquer les groupes nominaux qui, parfois, paraissaient interminables. Maniez (2001, p.56) soutient notamment : « *La traduction du groupe nominal est une tâche délicate pour le traducteur scientifique, en particulier pour celui qui traduit à partir d'une langue comme l'anglais, où la prémodification nominale est d'usage fréquent, vers le français, qui n'a pas recours à cette structure syntaxique* ». Ici, nous notons quelques exemples de ces groupes nominaux et expliquons la démarche adoptée pour comprendre le syntagme et ensuite, le traduire dans son contexte.

3.3.1.1 Transposition

Nous entendons par transposition, « *le changement de catégorie grammaticale résultant de l'opération de traduction* » (Maniez (2001, p.58). Nous avons effectué ce type d'opération entre diverses natures : adjectifs, groupes nominaux, propositions relatives, noms adjectivaux, etc.

« (...) neuronal and immune cell function » (p.52, l.2)

Maniez (2001, 63-65) étudie les *contraintes syntaxiques* en jeu dans la transposition du nom adjectival « cell ». Selon ses observations, le complément du nom serait privilégié à l'exception des occurrences où « cell » est l'unique prémodificateur. Nous proposons : « (...) les fonctions neuronales et immunitaires des cellules ». Pour cette même raison, nous traduisons :

« (...) inhibition of cell proliferation, and induction of cell apoptosis » (p.53, l.88)

« (...) à l'inhibition de la prolifération cellulaire, et à l'induction de l'apoptose cellulaire ».

« (...) cannabinoid receptor agonists as well as inhibitors of endocannabinoid-regulating enzymes fatty acid amide hydrolase and monoacylglycerol lipase »

(p.52, l.5)

Nous parlons généralement « d'inhibiteurs enzymatiques », d'autant plus que privilégier l'adjectif plutôt qu'un groupe nominal permet d'attribuer un « *aspect figé* [à l'énoncé et] *d'éviter le choix entre l'article défini ou indéfini pour le complément de nom* » (Maniez (2001, p.57). Cependant, d'autres modificateurs s'appliquent au nom « enzymes ». Nous ne pouvons dès lors pas le transposer en adjectif. C'est pourquoi nous traduisons comme suit : « (...) les agonistes des récepteurs cannabinoïdes et les inhibiteurs des enzymes régulatrices d'endocannabinoïdes que sont l'hydrolase des amides gras et la monoacylglycérade-lipase ».

« (...) and certain other plant-derived or synthetic psychoactive cannabinoids »
(p.53, l.12)

Alors que nous avons initialement proposé « (...) et certains autres cannabinoïdes psychoactifs dérivés de plantes ou synthétiques », les natures différentes des deux qualificatifs risquent de créer une rupture dans la construction syntaxique. Traduire par deux adjectifs ou deux groupes nominaux seraient plus prudent. Nous avons donc modifié le syntagme en « (...) et certains autres cannabinoïdes psychoactifs naturels ou synthétiques » puisque l'antonyme de synthétique peut être exprimé par « naturel ». Nous comprenons ainsi que les cannabinoïdes sont issus de la plante.

« (...) from direct-acting cannabinoid receptor agonists » (p.57, l. 106)

Bien qu'il puisse être tentant de traduire le participe présent par une proposition relative, ce type de formulation devrait être évité si possible pour alléger le style du texte. Par conséquent, la traduction propose ici « de l'action directe des agonistes cannabinoïdes » puisque le mécanisme de l'inhibition enzymatique diffère des agonistes par cette dimension directe ou non. De plus, il semble plus logique de comparer deux opérations (inhibition et action) plutôt qu'un mécanisme et un type de molécules.

« (...) bone erosion in mice subjected to CIA » (p.62, l.15)

Le corpus reflète l'usage de « érosion osseuse », alors qu'aucune version construite avec un complément du nom n'apparaît : « (...) l'érosion osseuse chez les souris atteintes de CIA ».

3.3.1.2 Accumulation de modificateurs du nom

Face à un groupe nominal particulièrement long, il convient de l'analyser rigoureusement et d'identifier les liens en présence. Nous présentons ici quelques exemples de ces groupes nominaux. Notons que ces extraits pourront évidemment comprendre des cas de transposition aussi.

« (...) *inhibitors of endocannabinoid-regulating enzymes fatty acid amide hydrolase and monoacylglycerol lipase* » (p.52, l.6)

Grâce aux recherches préalables, nous pouvons partir du principe que l'équivalent d'un signe égal se trouve entre « enzymes » et « fatty » puisque nous savons que les enzymes FAAH et MAGL régulent, par leur action, les endocannabinoïdes. Ce découpage permet une compréhension bien plus aisée du reste du syntagme. Nous proposons la traduction suivante : « les inhibiteurs des enzymes régulatrices d'endocannabinoïdes que sont l'hydrolase des amides d'acides gras et la monoacylglycérine-lipase ».

« *IL-1 β stimulated phosphorylation of ERK 1/2 and p38 mitogen-activated protein kinase in FLS from rheumatoid arthritis patients* » (p.57, l.22)

Ce groupe nominal anglais transposé à une structure française ressemblerait au suivant : « phosphorylation, stimulated by IL-1 β , of protein kinase activated by mitogens called ERK 1/2 and p38 in FLS from patients with rheumatoid arthritis ». Bien que ce syntagme soit particulièrement long, il ne présente aucune autre difficulté majeure et nous pouvons traduire : « la phosphorylation stimulée par l'IL-1 β des protéines kinases activées par des agents mitogènes ERK1/2 et p38 dans les FLS de patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde ».

3.3.1.3 Equivalents figés

Alors que des termes traduits littéralement pourraient être compris, des équivalents figés existent et il convient de les préférer à la littéralité.

« (...) *the balance of CD4+ 'Helper' T cells* » (p.55, l.11)

Afin d'éviter le calque d'une telle structure de discours indirect et de son aspect passif en français, nous avons centré la phrase autour du travail des chercheurs et ce sur quoi ils se concentrent actuellement : « Les chercheurs s'interrogent quant aux potentiels effets d'épargne morphinique des pharmacothérapies ciblées du système endocannabinoïde lors du traitement de la douleur ».

« Additionally, these peripheral nociceptors synapse with neurons found within the dorsal horn of the spinal cord that undergo dramatic functional alterations, due to the loss of activity of inhibitory neurons » (p.52, l.28)

Afin d'alléger le texte, nous avons scindé la phrase en deux, entre la proposition principale et la relative. Pour la même raison, nous avons également adapté la structure pour que le complément circonstanciel devienne sujet. Nous traduisons donc : « Par ailleurs, ces nocicepteurs périphériques se lient, par le biais de synapses, à des neurones de la corne dorsale de la moelle épinière. L'absence d'activité de neurones inhibiteurs altère profondément les fonctions de ces neurones spinaux. »

« Macrophages are the main producers of proinflammatory cytokines » (p.55, l.5)

Afin d'éviter le verbe « être » en français, nous verbalisons l'attribut du sujet : « Les macrophages produisent la plupart des cytokines pro-inflammatoires ».

« THC decreases Legionella pneumophila-induced production of the inflammatory cytokines, gamma interferon (IFN-γ) and IL-2, typically released from the Th1 cells, and increase production of the anti-inflammatory cytokine IL-4, released by Th2 cells in mouse splenocytes. » (p.56, l.2)

Cette phrase du texte source comporte de nombreuses informations et s'étire en longueur. Nous l'avons donc divisée en deux parties distinctes et les avons reliées grâce au complément de circonstance de lieu « in mouse splenocytes » qui s'applique à toutes les actions du THC observées ici. Nous avons également remanié la présentation des informations afin de faciliter la lecture et la compréhension.

Notons que « *Legionella pneumophila* », le nom d'une bactérie, ne requiert aucun article défini.

La traduction propose : « Le THC empêche *Legionella pneumophila* de produire des cytokines pro-inflammatoires, des interférons gamma (IFN- γ) et des IL-12, généralement libérés des lymphocytes Th1 dans les splénocytes murins. Il y augmente aussi la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires IL-4 par les lymphocytes Th2. »

« Interestingly, AEA and 2-AG are present in the synovial fluid of patients affected by both rheumatoid arthritis and osteoarthritis, but not in healthy controls, suggesting an upregulation in response to inflammation and cartilage degradation » (p. 56, l.47)

Ce passage comporte plusieurs éléments linguistiques à remanier en français. En effet, nous voulons éviter autant que possible les verbes communs tels que « être » ou encore les participes présents.

Tout d'abord, la comparaison aux sujets en bonne santé commence la phrase sous la forme d'un complément circonstanciel, ce qui permet de véhiculer l'idée de « interestingly » sans devoir le mentionner. Ensuite, le fluide synovial devient sujet afin d'éviter toute formule banale avec le verbe « être ». Enfin, le participe présent en anglais permet le découpage en deux phrases distinctes. Notons également l'explicitation « de ces cannabinoïdes » pour que le processus de régulation soit plus clair. Nous obtenons ainsi : « Contrairement à celui des sujets témoins en bonne santé, le fluide synovial des patients atteints d'arthrite rhumatoïde et d'arthrose contient de l'AEA et du 2-AG. Cette observation suggère une régulation à la hausse de ces cannabinoïdes en réponse à l'inflammation et à la dégradation du cartilage ».

« Thus, increasing 2-AG levels via MAGL inhibition reduces LPS-induced nociception, through a cannabinoid receptor mechanism of action, while decreasing 2-AG levels in peripheral tissue (possibly in macrophages) by inhibiting DAGL- β reduces LPS-induced nociception by dampening the innate immune response » (p.60, l. 50)

« Par conséquent, d'une part, l'augmentation du taux de 2-AG provoquée par l'inhibition de MAGL réduit la nociception induite par le LPS grâce à un mécanisme d'action du récepteur cannabinoïde. D'autre part, la baisse du taux de 2-AG dans les tissus périphériques (et potentiellement dans les macrophages) causée par l'inhibition de DAGL- β réduit la nociception induite par le LPS en paralysant la réaction immunitaire innée. »

« By comparison, CB1 (– / –) mice do not differ in allodynic response on the ipsilateral or contralateral paw after MIA, supporting the role of CB2 in the development of allodynia in osteoarthritis » (p.62, l.44)

Nous profitons du participe présent précédé d'une virgule pour scinder la phrase :
« En comparaison, les réactions d'allodynie dans les pattes ipsilatérale et controlatérale dues au MIA chez les souris CB₁ (– / –) ne diffèrent pas. Les récepteurs CB₂ modèrent donc le développement de l'allodynie dans le cas de l'arthrose ».

« Neuropathic pain often manifests as a spontaneous burning, tingling, or shooting sensation, which can be amplified by noxious (pressure, heat, and cold) and otherwise innocuous (touch and warm or cool temperatures) mechanical and thermal stimuli » (p.63, l.45)

Le pronom relatif permet une scission de la phrase : « La douleur neuropathique se manifeste souvent par une brûlure spontanée, de picotements, ou d'élancements. Ces sensations peuvent s'amplifier du fait de stimuli mécaniques et thermiques nocifs (pression, chaleur, froideur) et inoffensifs (toucher, températures tièdes et fraîches) ».

« Nerve injury induces hyperexcitability, thereby causing functional alterations in the neuronal network such as loss of function of inhibitory neurons in the dorsal horn, and results in neuropathic pain » (p.63, l.72)

Le rendu en français risque souvent d'être bien plus long que l'original anglais. Nous avons donc profité de la structure présente pour scinder la phrase en plusieurs endroits. Aussi, nous modifions la forme du premier sujet au pluriel puisque le

singulier en anglais, ici, se veut le reflet d'une généralité. En français, nous privilégions le pluriel pour obtenir le même effet.

« Les lésions nerveuses provoquent une hyperexcitabilité des neurones. Dès lors, le réseau neuronal subit des altérations fonctionnelles telles qu'une perte fonctionnelle des neurones inhibiteurs dans la corne dorsale. Ces dégradations résultent ensuite en une douleur neuropathique ».



4 Corrections suggérées par les experts

Les docteurs Constant et Ingold ont eu l'amabilité de lire la traduction et de me faire part de toute correction qu'ils estimaient opportune. Ces remarques sont peu nombreuses et concernent principalement des erreurs lexicales, mais également une erreur grammaticale et des erreurs stylistiques.

4.1 Erreurs lexicales

« *However, cannabinoids may also increase production of proinflammatory cytokines, depending on the model, dose, and drug probe* » (p.53, l.105)

Cependant, les cannabinoïdes peuvent également augmenter la production de cytokines pro-inflammatoire selon le modèle, la dose et la [sonde de la molécule]

Cependant, les cannabinoïdes peuvent également augmenter la production de cytokines pro-inflammatoire selon le modèle et la dose.

La compréhension de cet élément linguistique a probablement été la plus complexe. Très peu de textes parallèles en anglais font mention de « drug probe » et aucun ne l'utilise dans un contexte similaire. Nous nous sommes donc adressés à d'autres experts francophones et anglophones pour nous assurer qu'une suppression pure et simple ne modifierait pas le sens de la phrase. Ils nous ont confirmé que toutes les informations nécessaires figuraient déjà dans « le modèle et la dose ».

« *Drugs acting upon cannabinoid receptors and the endocannabinoid-regulating enzymes are determined not only by drug class, efficacy, affinity, and potency, but also by cellular compartmentalization of the drug target* » (p.54, l.1)

Les substances agissant sur les récepteurs cannabinoïdes et les enzymes régulatrices d'endocannabinoïdes sont non seulement déterminés par la catégorie de la substance, son efficacité, son

Les substances agissant sur les récepteurs cannabinoïdes et les enzymes régulatrices d'endocannabinoïdes sont non seulement déterminés par la catégorie de la substance, son efficacité, son

affinité et sa **[potence]** mais aussi par la compartimentation cellulaire de la cible médicamenteuse

affinité et sa **[puissance]** mais aussi par la compartimentation cellulaire de la cible médicamenteuse

Le Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine – version 2020 définit

- Puissance (n.f.), (1) *faculté de pouvoir effectivement faire quelque chose, (2) En physique, pour une machine, un courant électrique, etc., quotient de l'énergie produite par le temps ;*
- Potence (n.f.), *support placé au-dessus d'un lit pour faciliter les soins et les déplacements du sujet dans son lit.*

Au regard de ces définitions, il apparaît très clairement que l'utilisation de potence relevait d'un calque terminologique de la part du traducteur.

Les occurrences observées dans le corpus de Sketch Engine corroborent la proposition des experts :

qu'une augmentation régulière de la « **puissance** » de la marijuana (Brents et Prather, 2010) publiées par rapport à l'influence de la **puissance** du cannabis sur le développement d'une condition pour une part importante la **puissance** d'action, puisqu'une relation linéaire produit à des effets analgésiques dont la **puissance** est, en moyenne, de 30 à 40% inférieure à CB1 et CB2 et a une sélectivité et une **puissance** à ces récepteurs qui dépendent du niveau d'augmentation de l'anandamide hausse la **puissance** de la liaison au TRPV1 et donc l'AEA par le l'anandamide, car cela augmente la **puissance** de liaison des ligands au TRPV1 et donc l'activité de la MGL avec toutefois moins de **puissance** que celle de la FAAH (Ghafouri et coll., 2005). Le motif de la MGL, ce dernier possède une **puissance** assez faible (Hohmann et coll., 2005).

Figure 30. Occurrences de [puissance], Sketch Engine

« *The partial sciatic nerve ligation model was established by Seltzer, in which approximately half of the rat sciatic nerve is ligated, generally in the proximal region of the thigh, leading to the development of mechanical allodynia and thermal hyperalgesia* » (p.66, l.41)

Le modèle de la **[ligation]** partielle du nerf sciatique a été créé par Seltzer, et

Le modèle de la **[ligature]** partielle du nerf sciatique a été créé par Seltzer, et

consiste à sectionner environ la moitié du nerf sciatique du rat, généralement dans la zone proximale de la cuisse, ce qui engendre l'apparition d'une allodynie mécanique et d'une hyperalgésie thermique

consiste à sectionner environ la moitié du nerf sciatique du rat, généralement dans la zone proximale de la cuisse, ce qui engendre l'apparition d'une allodynie mécanique et d'une hyperalgésie thermique

L'*Encyclopaedia Universalis* définit la ligation, en biochimie, comme *la fixation d'une enzyme donnée*. Le *Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales* (CNRTL) qualifie la ligation d'une « attache » dans son dictionnaire du Moyen Français. L'emploi de ce terme ne semble donc plus d'actualité.

Le Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine – version 2020 définit la ligature comme suit :

(1) *En chirurgie vasculaire :*

- *Noeud fait autour d'un vaisseau pour y arrêter le cours du sang*
- *Matériel utilisé pour lier un vaisseau (matériel résorbable ou non résorbable)*
- *Application d'un fil autour d'un vaisseau pour en réaliser la ligature (ligation)*

(2) *En biochimie, condensation de deux molécules d'acides nucléiques par la formation d'une liaison phosphodiester entre une fonction alcool du C3 du pentose du dernier nucléotide de l'une et le phosphate lié au C5 du pentose du premier nucléotide de l'autre*

Ici, le sens accordé par les auteurs rejoint la définition en chirurgie vasculaire de l'Académie de Médecine. Il convient donc de corriger, d'autant plus qu'il apparaît clairement dans le corpus de Sketch Engine que « ligature » est le terme utilisé puisque aucune occurrence ne s'affiche pour « ligation ».

rtantes variations. Dans un modèle de **ligature** des nerfs spinaux, l'expression de la so
 leur chez l'animal. Dans un modèle de **ligature** de nerf spinal, l'éthosuximide et le mibe
 pathiques aux opioïdes. De fait, après **ligature** du nerf sciatique chez le Rat, on consta
 ily described⁵. Three chromic gut (5-0) **ligatures** were tied loosely (with about 1 mm spa
 modèle de douleur neuropathique par **ligature** partielle du nerf sciatique (fox et coll., 2
 erf sciatique (fox et coll., 2001) ou par **ligature** au niveau de la racine L5 (Bridges et cc
 europathique de Seltzer consiste en la **ligature** partielle du nerf sciatique causant une r
 abinoïdes et, de préférence, utilisant la **ligature** partielle du nerf sciatique. C'est ainsi q
 donné au niveau intraplantaire dans la **ligature** du nerf spinal (Elmes et cou., 2004). Pa
 nduction d'une neuropathie (utilisant la **ligature** du nerf spinal) engendre une augmenta
 à kétorolac du côté ipsilatéral suite à la **ligature** partielle du nerf sciatique (Seltzer et col
 modèles de douleurs neuropathiques (**ligature** partielle du nerf sciatique, constriction c
 lu nerf sciatique (Bennett & Xie, 1988), **ligature** du nerf spinal (Kim & Chung, C 1992)) «
 thickness of the nerve was trapped in a **ligature** using an 8-0 monofilament nylon suture
 éralgésie thermique dans le modèle de **ligature** partielle du nerf sciatique (article 4). Pa
 gammes réceptives dans le modèle de **ligature** du nerf spinal et cet effet est produit loc
 dorsale et du côté ipsilatéral lors de la **ligature** du nerf saphène (Walczak et coli., 2005
 nduction d'une neuropathie (utilisant la **ligature** du nerf spinal) engendre une augmenta
 à kétorolac du côté ipsilatéral suite à la **ligature** partielle du nerf sciatique renverse l'allc
 hickness of the nerve was trapped in a **ligature** using an 8-0 monofilament nylon suture

Figure 31. Occurrences de [ligature], Sketch Engine

« The reduction in opioid dose is described here as 'opioid-sparing effects' » (p.70,
 l.8)

Cette baisse de dosage est décrite ici
 comme des « effets [**réduisant la
 nécessité d'opioïdes**] »

Cette baisse de dosage est décrite ici
 comme des « effets [**d'épargne
 morphinique**] »

Bien que ce syntagme n'ait pas figuré dans nos recherches préliminaires, la
 remarque des experts nous a encouragé à poursuivre nos lectures de manière plus
 ciblée. Il semblerait que « épargne morphinique » soit une expression consacrée
 dans le domaine médical. Par conséquent, nous avons naturellement décidé de
 traduire « opioid-sparing effects » de cette manière.

e est basée sur la recherche d'une	épargne morphinique	. C'est le principe d'analgésie 292 M
icorne l'analgésie postopératoire, l'	épargne morphinique	, voire l'analgésie sans aucun morpl
iques, un bénéfique analgésique, une	épargne morphinique	, une diminution de la durée de séjo
is certaines études ont montré une	épargne morphinique	lors de l'administration de magnésiu
rapport à la morphine seule. Cette	épargne morphinique	est la plus intéressante si l'on comp.
nombreuses études ayant montré une	épargne morphinique	associée à une réduction des NVPC
la clonidine et la Dex assurent une	épargne morphinique	et une analgésie avec réduction des
à avec réduction des NVPO [14]. L'	épargne morphinique	de la Dex était 3 fois plus importante
confirme les résultats précédents, une	épargne morphinique	importante associée à une réduction
phine et une meilleure analgésie. L'	épargne morphinique	se traduit en une réduction importan
Elsevier SAS. Tous droits réservés.	Épargne morphinique	E. Marret, C. Remy, F. Bonnet Dépa
prévoir le maximum de bénéfice de l'	épargne morphinique	. · Une épargne équivalente à 4 mg
postopératoire. RAISONNER SUR L'	ÉPARGNE MORPHINIQUE	: EXISTE-T-IL DES LIMITES ? Il exi
des posologies fixes. La mesure de l'	épargne morphinique	est dans ce cas beaucoup moins pri
est difficile à obtenir. La mesure de l'	épargne morphinique	est alors le seul moyen permettant c
TECHNIQUES AVEC LA MORPHINE L'	épargne morphinique	n'est mesurée dans la littérature qu'
est ou moyennement douloureuse, l'	épargne morphinique	s'exprime sous la forme d'épargne e
phine. Ainsi, la clonidine induit une	épargne morphinique	avec une action principalement sur l
paracétamol versus paracétamol permet une	épargne morphinique	de 35 % mais sans diminution, une

Figure 32. Occurrences de [épargne morphinique], Sketch Engine

4.2 Erreur grammaticale

« Notably, chronic low-dose CP55,940 suppressed paclitaxel-induced allodynia in wild-type and CB2 (– / –) mice, but not CB1 (– / –) mice » (p.68, l.51)

Notamment, le CP55,940 chronique à faible dose a mis fin à l'allodynie induite par le paclitaxel chez les souris de type sauvage et [au] CB₂ (– / –), mais pas chez les souris au CB₁ (– / –)

Notamment, le CP55,940 chronique à faible dose a mis fin à l'allodynie induite par le paclitaxel chez les souris de type sauvage et CB₂ (– / –), mais pas chez les souris CB₁ (– / –)

Les abréviations utilisées pour caractériser les récepteurs cannabinoïdes des souris peuvent être assimilées à des adjectifs et ne nécessitent donc aucune préposition. Cette remarque vaut ailleurs dans le texte comme, par exemple, lorsque nous mentionnons des « souris FABP5 (– / –) », « souris DAGL-β (– / –) » à la page 65 et « souris FAAH (– / –) » à la page 69 de ce document.

4.3 Erreurs de style

« *A great need exists for the development of new medications to treat pain resulting from various disease states and types of injury* » (p. 52, l.1)

Il faut développer de nouveaux médicaments pour traiter les douleurs causées par divers états pathologiques et types de lésion.

Le développement de nouveaux médicaments pour traiter les douleurs causées par divers états pathologiques et types de lésion suscite un regain d'intérêt

Après plusieurs tentatives de reformulation, nous avons initialement privilégié une formulation impersonnelle, bien qu'indésirables en trop grand nombre, afin de conserver le sens. Les experts proposent une solution intéressante. Cependant, elle ne respecte pas tout à fait le sens puisque rien dans l'original ne laisse supposer que l'intérêt renaît. Nous avons donc gardé la suggestion des experts en modifiant légèrement la fin de la phrase.

« *The most studied endogenous ligands that bind cannabinoid receptors are AEA and 2-arachidonoylglycerol (2-AG)* » (p.53, l.26)

Les ligands endogènes [**se liant**] aux récepteurs cannabinoïdes les plus étudiés sont les AEA et le 2-arachidonoylglycérol (2-AG)

Les ligands endogènes [**des**] récepteurs cannabinoïdes les plus étudiés sont les AEA et le 2-arachidonoylglycérol (2-AG)

D'après *Le Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine – version 2020*, un ligand est une *molécule capable de se lier à une macromolécule, un enzyme, un récepteur ou un acide nucléique*.

La notion de liaison se trouve en effet déjà au sein du terme « ligand ». Répéter l'information par un gérondif ne fait office que de redondance.



5 Conclusion

Justifier nos choix de traduction s'est révélé être une tâche plus ardue qu'initialement anticipé, mais une tâche enrichissante. Cette étape de réflexion et de remise en question nous a permis de dissiper les doutes que nous émettions lors de nos premiers jets et de repérer des erreurs que nous n'aurions autrement pas décelées. Au fil de l'analyse, notre méthodologie s'est de plus en plus affinée. Ces techniques nous seront d'une grande utilité à l'avenir, lors de traductions ou interprétations.

Cependant, nous nous apercevons que des améliorations auraient pu être apportées à la réalisation de ce travail. Alors que nous en rédigeons les dernières lignes, nous tirons le bilan de notre méthodologie qui aurait certainement pu être perfectionnée. Tout d'abord, nous aurions contacté des experts francophones bien plus tôt. En effet, nous souhaitons leur proposer un produit fini à corriger. Or, leur aide aurait été bénéfique dès la lecture du texte source. Nous craignons néanmoins de déranger des professionnels de la santé en cette période de pandémie de Covid-19. Ensuite, nous estimons qu'une analyse précoce et plus approfondie de l'article à traduire aurait été bénéfique. Cette réflexion plus poussée nous aurait épargné une perte de temps en aval, lors de la rédaction des commentaires, à l'origine de nombreuses corrections. Nous gardons bien précieusement ces remarques à l'esprit pour nos prochaines traductions.

Glossaire



A

A967079

Antagoniste du TRPA1

Abuse

Français : **abus**

Utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou de plusieurs substances psychoactives ou non, ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

ACEA (arachidonyl-2-chloroethylamide)

Agoniste de CB1

Acetic acid

Français : **acide acétique**

Acide organique caustique et vésicant, de formule $\text{CH}_3\text{-COOH}$, résultant de l'oxydation de l'acétaldéhyde et de l'éthanol

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Activation

Français : **activation**

Modification biochimique d'un facteur en particulier enzymatique qui ne devient actif qu'après cette transformation

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Acute pain

Français : **douleur aiguë**

Douleur plus ou moins tolérable, de survenue rapide, plus ou moins localisée, perçue pendant quelques secondes à quelques jours (p.ex., douleur postopératoire)

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Afferent

Français **afférent**

Qui amène de la périphérie vers le centre (centripète), p.ex. un nerf ou un vaisseau

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Affinity

Français **affinité**

Forces de liaison non covalentes qui s'exercent entre deux molécules et peuvent être mesurées par la constante de l'association stéréospécifique réversible (constante d'affinité)

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Agonist

Français **agoniste**

Se dit d'une action qui concourt au même effet qu'une autre ou d'un organe qui agit en synergie avec un autre

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Ajulemic acid

Français : **acide ajulémique**

AKT

Français : **(protéine) AKT ou kinase B**

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Allodynia

Français : **allodynie**

Douleur déclenchée par un stimulus qui est normalement indolore

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Allosteric

Français : **allostérique**

(1) Qualifie une protéine enzymatique dont le changement de structure spatiale, sous l'effet d'une liaison avec un effecteur, induit une variation de la vitesse de réaction enzymatique (activation ou inhibition) ; (2) Qualifie aussi cet effecteur ; (3) Qualifie

aussi la cinétique d'une telle réaction enzymatique, le substrat ou l'effecteur capable de créer ce changement de structure transformant une cinétique michaelienne en une cinétique sigmoïde

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

AM1241, -1710, -251, -630

Agonistes sélectifs de récepteur cannabinoïde

Amitriptyline

Français : **amitriptyline**

Antidépresseur, dérivé tricyclique de l'imipramine, utilisé pour ses effets sédatifs de l'anxiété et contre la dépression

Source : Larousse

Analgesic

Français : **analgésique**

(n.m.) Médicament qui supprime ou atténue la sensibilité à la douleur

(adj.) Se dit d'une substance capable d'abolir la perception des sensations douloureuses sans entraîner la perte de conscience

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Anandamide, arachidonoylethanolamine (AEA)

Français : **Anandamide** ou **N-arachidonoyl-éthanolamine**

Substance extraite du cerveau, jouant un rôle de neuromédiateur, reconnue par le récepteur des dérivés cannabinoïdes

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Animal model

Français : **modèle animal**

Etat pathologique d'origine génétique ou induit expérimentalement qui, dans une espèce animale, présente des homologues plus ou moins étendus avec un état pathologique rencontré chez l'Homme

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Antagonist

Français **antagoniste**

Molécule qui se lie de façon irréversible à un récepteur spécifique de cellules-cibles à la place du ligand naturel ou de l'agoniste, ce qui supprime tout effet physiologique de ces cellules

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Antalgic

Français : **antalgique**

(n.m.) Médicament qui diminue la douleur sans abolir la conscience

(adj.) Qualifie tout moyen physique ou médicamenteux capable de calmer la douleur

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Antibody

Français **anticorps**

Protéine plasmique de la classe des immunoglobulines, sécrétée par les plasmocytes en réponse à un antigène introduit dans l'organisme et réagissant spécifiquement à l'antigène qui a déclenché sa formation

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Antigen

Français : **antigène**

Agent qui, introduit dans un organisme par des voies autres que digestive, provoque la formation d'anticorps réagissant spécifiquement avec lui

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Antigen presentation

Français : **présentation de l'antigène** ou **antigénique**

Processus d'apprêt et de transport d'un peptide antigénique fixé à la surface de la membrane d'une cellule dendritique en vue d'une reconnaissance par un récepteur de lymphocyte T

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Antineoplastic agent

Français : **antinéoplasique**

Terme générique pour toute substance utilisée dans le but de détruire les cellules cancéreuses ou d'en empêcher la prolifération

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Arachidonic acid

Français : **Acide arachidonique**

Acide gras ubiquitaire, présent dans les phospholipides de la membrane cellulaire précurseur des prostaglandines et des leucotriènes

Source : *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine*, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

2-arachidonoylglycerol (2-AG)

Français : **2-arachidonyleglycérol**

Endocannabinoïde, agoniste des récepteurs CB₁ et CB₂

Arachidonylcyclopropylamide (ACPA)

Agoniste synthétique du récepteur CB₁

Apoptosis

Français : **apoptose**

Processus de mort cellulaire « naturelle », sans réaction inflammatoire, caractérisée par une fragmentation de l'ADN et une condensation de la chromatine

Source : *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine*, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Arthritis

Français : **arthrite**

Atteinte articulaire inflammatoire.

Source : *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine*, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Astrocyte

Français : **astrocyte**

Cellule macrogliale comportant de nombreux prolongements cytoplasmiques qui lui donnent une forme étoilée.

Source : *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine*, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Aura

Français : **aura**

Symptôme ou signe précédant la perte de connaissance d'une crise partielle ou secondairement généralisée

Source : *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine*, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Autotomy

Français : **autotomie**

Mutilation réflexe observée chez certains animaux, notamment chez les Arthropodes, qui s'amputent d'un membre pour échapper à un danger

Source : *Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales*, www.cnrtl.fr

B**BB (Biobreeding) rat**

Français : **rat BB**

Modèle de diabète chez le rat

Source : (Saï & Gouin, 1997)

B cell

Français : **lymphocyte** ou **cellule B**

Cellule dérivée de précurseurs de la moelle osseuse où elle mature

Source : *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine*, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

BIA-102474-101

Inhibiteur de FAAH

Binding site

Français : **site de liaison**

Zone d'une molécule d'anticorps qui établit un contact avec l'antigène ou la zone d'un TCR qui entre en contact avec le complexe formé par le peptide et la molécule du complexe majeur d'histocompatibilité

Source : *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine*, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Bioactive lipid

Français : **lipide bioactif**

Biosynthesis

Français : **biosynthèse**

Synthèse d'une substance organique par un être vivant

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Biosynthetic enzyme

Français : **enzyme de biosynthèse**

Biphasic

Français : **biphasique**

Source : Encyclopaedia Universalis

Blood clotting

Français : **coagulation du sang**

Processus physiochimique amenant la formation du caillot cruorique à la suite de réactions enzymatiques en cascade dont l'étape terminal est la transformation du fibrinogène en fibrine qui forme alors un réseau de fibrilles

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Bone erosion

Français : **érosion osseuse**

Image radiographique de soustraction traduisant un défaut de contour osseux, abordé tangentiellement

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Buprenorphine

Français : **buprénorphine**

Opiacé semi-synthétique dérivé de la thébaïne, agoniste partiel μ

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

C**Candidate therapy**

Français : **thérapie candidate**

Cannabimimetic

Français : **cannabimimétique**

Cannabinoid receptor, type 1 and 2 (CB1, CB2)

Français : **récepteur cannabinoïde, type 1 et 2 (CB1, CB2)**

Carrageenan

Français : **carraghénane**

Substance extraite de l'algue rouge carrageen utilisée en additif alimentaire

Source : Encyclopaedia Universalis

Catabolic enzyme

Français : **enzyme catabolique**

CCL2 (Chemokine CC ligand 2) ou MCP-1

Français : **CCL2**

Chimokine impliquée dans l'inflammation

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Central nervous system (CNS)

Français : **système nerveux central (SNC)**

(1) Dans un sens étroit purement morphologique c'est l'axe cérébro-spinal c'est-à-dire du système nerveux contenue dans la cavité crano-rachidienne : moelle spinale et encéphale ; (2) Dans un sens large, couramment employé en médecine, constitué par l'encéphale et la moelle spinale, ensemble envisagé aussi bien du point de vue anatomique que du point de vue fonctionnel.

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Chemotherapy

Français : **chimiothérapie**

Administration à but thérapeutique d'agents pharmacologiques de nature chimique contenus dans des médicaments

Source : *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine*, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Chondrocyte

Français : **chondrocyte**

Cellule adulte du tissu cartilagineux, sphérique, sans prolongement cytoplasmique, occupant une petite loge ou chondroplaste, creusée dans la matrice cartilagineuse

Source : *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine*, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Chronic constriction injury (CCI)

Français : **lésion par constriction chronique**

Modèle de lésion du nerf sciatique

Source : (IASP, 2014)

Chronic pain

Français : **douleur chronique**

Douleur évoluant de façon permanente ou intermittente pendant plusieurs semaines ou mois et expliquée par une affection chronique

Source : *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine*, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Clinical trial

Français : **essai clinique**

Essai méthodique d'un médicament mené chez des volontaires sains ou malades, visant à montrer les effets thérapeutiques et/ou à rechercher les effets indésirables

Source : *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine*, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Cisplatin

Français : **cisplatine**

Agent cytotoxique, inscrit sur la liste des Médicaments essentiels de l'OMS, utilisé en association avec d'autres composés antinéoplasiques pour traiter de nombreuses tumeurs solides

Source : *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine*, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Cellular compartmentalization

Français : **compartimentation cellulaire**

Séparation dans les cellules dues à la perméabilité sélective des membranes qui cloisonnent chacun des organites distincts, par exemple, mitochondries, lysosomes, etc

Source : *Descripteur MeSH, Catalogue et index des sites médicaux de langue française*, www.chu-rouen.fr/cismef/

Collagen

Français : **collagène**

Glycoprotéine présente dans la matrice extracellulaire des tissus conjonctifs, synthétisée principalement par les cellules mésenchymateuses, en particulier les fibroblastes

Source : *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine*, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Collagen-induced arthritis (CIA)

Français : **Arthrite induite par le collagène**

Comorbidity

Français : **comorbidité**

La comorbidité se caractérise par l'existence d'une maladie principale dite « primaire » ou « index » associée à de multiples et spécifiques conditions cliniques

Source : *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine*, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Compression

Français : **compression**

Pression exercée sur un organe, due à un phénomène pathologique ou pratiquée à des fins thérapeutiques ; Etat qui en résulte

Source : *Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales*, www.cnrtl.fr

Concanavalin

Français : **concanavaline**

Lectine extraite de la fève de Jack qui se lie aux glucopyranosides, mannopyranosides et fructofuranosides

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

CP55,940

Agoniste de récepteur cannabinoïde hautement efficace

Culture

Français : **culture**

(1) Technique permettant le développement d'un inoculum dans un milieu liquide ou solide après une incubation convenable ;

(2) Milieu de culture dans ou sur lequel s'est multiplié une population cellulaire ou microbienne

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Cyclooxygenase

Français : **cyclo-oxygénase (COX)**

Enzyme impliquée dans la biosynthèse des prostaglandines, catalysant l'oxydation par un anion superoxyde de l'acide arachidonique avec formation d'un radical peroxyde sur le carbone 11, suivie d'une cyclisation entre les C8 et 12, et obtention d'un endoperoxyde entre les C9 et 11

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Cytokine

Français : **cytokine**

Protéine ou glycoprotéine de masse moléculaire comprise entre 8 et 50 kDa intervenant comme médiateur soluble ou membranaire dans les interactions cellulaires

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

D

DAMGO

Agoniste exogène du récepteur opioïde μ

Diabetes

Français : **Diabète**

Affection caractérisée par une polyurie et une polydipsie

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Diacylglycerol lipase (DAGL)

Français : **diacylglycérol lipase**

Enzyme de biosynthèse du 2-AG

Diclofenac

Français : **diclofénaç**

Anti-inflammatoire non stéroïdien avec des effets antipyrétiques et analgésiques, surtout disponible sous forme de sels de sodium

Source : Descripteur MeSH, Catalogue et index des sites médicaux de langue française, www.chu-rouen.fr/cismef/

Degeneration

Français : **dégénérescence**

(1) En clinique, terme utilisé, sans doute à tort, pour désigner le passage d'une lésion bénigne vers la malignité ;

(2) En cytologie, phase ultime de la diminution des métabolismes cellulaires avec disparition complète de certains d'entre eux

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Deletion

Français : **délétion**

(1) Remaniement chromosomique selon lequel un chromosome perd un segment intercalaire acentromérique ;

(2) Processus selon lequel un segment d'ADN double-brin pouvant affecter une ou plusieurs bases est perdu de façon irréversible ; par extension : mutation consécutive à cette perte

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Dendritic cell

Français : **cellule dendritique**

Ensemble de cellules du système immunitaire présentant de longs prolongements cytoplasmiques, rappelant les dendrites des neurones, un noyau indenté, spécialisées, selon leur nature, dans la capture, le transport, l'apprêtement de l'antigène, ou encore dans la présentation de celui-ci aux lymphocytes

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Denervation

Français : **dénervation**

Suppression de l'innervation, pathologique ou chirurgicale

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Depletion

Français : **déplétion**

Diminution du volume des liquides, en particulier du sang, contenu dans l'ensemble du corps ou accumulé dans un organe ou une cavité

Source : Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales, www.cnrtl.fr

Dorsal horn

Français : **corne dorsale**

Source : Encyclopaedia Universalis

Dorsal root ganglia

Français : **ganglions rachidiens** ou **nerveux**

Source : Encyclopaedia Universalis

Double-blinded study

Français : **étude à double insu** ou **double aveugle**

Méthode utilisée pour étudier une drogue ou un procédé au sujet desquels les participants et les investigateurs ignorent qui reçoit réellement le traitement spécifique

Source : Le MeSH bilingue, Institut national de la santé et de la recherche médicale, www.mesh.inserm.fr

Drowsiness

Français : **somnolence**

Propension plus ou moins irrésistible au sommeil en l'absence de stimulation

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Dynorphin

Français : **dynorphine**

Nom générique de peptides opioïdes des myocytes jouant un rôle inhibiteur de la douleur, comme une morphine endogène

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Dysesthesia

Français : **dysesthésie**

Sensation subjective désagréable perçue dans un territoire cutané, sans contact avec un objet extérieur

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

E

Ectopic foci

Français : **foyer ectopique**

Edema

Français : **œdème**

Infiltration par un liquide séreux d'un tissu conjonctif de soutien, s'accompagnant souvent d'exsudation dans une cavité parenchymateuse ou séreuse, p. ex. alvéole pulmonaire, plèvre

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Endogenous cannabinoid (endocannabinoid) system

Français : **système cannabinoïde endogène**

Endoplasmic reticulum

Français : **réticulum endoplasmique**

Structure cytoplasmique visible en microscopie électronique sous la forme d'un réseau anastomosé de tubules, de vésicules et de citernes aplaties

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Endotoxin

Français : **endotoxine**

Toxine contenue dans la paroi de bactéries à Gram négatif et libérée lors de la lyse de ces bactéries

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Epoxide

Français : **époxyde**

En chimie organique, éther-oxyde interne où un atome d'oxygène est lié en pont entre deux carbones voisins

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

ERK $\frac{1}{2}$ (Extracellular signal Regulated Kinase)

Français : **ERK**

Ester

Français : **ester**

Composé formé par la condensation d'un acide et d'un alcool avec élimination d'une molécule d'eau

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Etorphine

Français : **étorphine**

En biochimie, dérivé de la morphine

Source : Encyclopaedia Universalis

Expression

Français : **expression**

Élimination ou expulsion par compression

Source : Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales, www.cnrtl.fr

F**FAAH (Fatty acid amide hydrolase)**

Français : **Hydrolase des amides d'acides gras** ou **amidohydrolase des acides gras (FAAH)**

Source : Le MeSH bilingue, Institut national de la santé et de la recherche médicale, www.mesh.inserm.fr

FABP5/7 (Fatty acid-binding protein)

Français : **FABP (protéine de liaison aux acides gras)**

Source : Le MeSH bilingue, Institut national de la santé et de la recherche médicale, www.mesh.inserm.fr

FDA (Food and drug administration)

Français : **FDA**

Organisme chargé aux États-Unis de délivrer les autorisations de mise sur le marché des médicaments et matériels de santé ainsi que des produits alimentaires

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Fentanyl

Français : **Fentanyl**

En pharmacologie, anesthésique synthétique puissant

Source : Encyclopaedia Universalis

Fiber

Français : **fibres**

Axone ou ensemble d'axones de la cellule nerveuse entourés ou non de cellules de Schwann

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Fibroblast-like synoviocyte (FLS)

Français : synoviocyte fibroblastique (FLS)

Fibromyalgia

Français : fibromyalgie ou syndrome fibromyalgique

Affection qui associe des douleurs diffuses musculaires, articulaires et surtout tendineuses, à une fatigue intense surtout matinale, des altérations du sommeil et de l'humeur et des troubles cognitifs mineurs

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Firing

Français : battement

Répétition d'un potentiel

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Formalin

Français : formol

Solution aqueuse de formaldéhyde dont la formule est H-CHO, puissant désinfectant et conservateur

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Formalin test

Français : test au formol

Quantification des comportements nociceptifs en réaction à une injection sous-cutanée ou intradermique d'une solution diluée de formaldéhyde

Source : (Le Bars et al., 2012) & (Héon, 2005)

Freund complete adjuvant / complete Freund's adjuvant (CFA)

Français : adjuvant complet de Freund (ACF)

Emulsion simple d'une solution d'huile minérale contenant en plus des mycobactéries tuées. Administrée avec un antigène, elle renforce la réaction immunitaire

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Freund incomplete adjuvant

Français : adjuvant incomplet de Freund

Emulsion d'eau dans l'huile qui ne contient pas les mycobactéries contenues dans l'adjuvant complet

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

G**Gabapentin**

Français : gabapentine

Glial cell

Français : cellule gliale

Cellule constitutrice de la névroglie

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Glutamate

Français : glutamate

Sel de l'acide glutamique

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Glycerol

Français : glycérol

Propanetriol : trialcool à 3 carbones, miscible à l'eau et à l'alcool en toutes proportions, présent à l'état libre dans certains vins et qui se trouve surtout à l'état combiné dans les glycérides et les glycérophospholipides

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

G protein-coupled

Français : couplé aux protéines G

Gram-negative

Français : à Gram négatif

Gram : En sciences, procédé d'identification de microbes par coloration

Source : *Encyclopaedia Universalis*

GW405833

Agoniste du récepteur CB₂

H**Helper**

Français : **auxiliaire**

Qui n'accomplissent pas directement une fonction, mais concourent à l'accomplir avec l'organe spécial

Source : *Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales*, www.cnrtl.fr

Heterodimer

Français : **hétérodimère**

Molécule constituée de deux protomères différents, donc de deux sous-unités, par opposition aux homodimères constitués de deux parties identiques

Source : *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine*, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Hodgkin's disease

Français : **maladie de Hodgkin**

Lymphome malin dû à la prolifération de lymphocytes B associés dans environ 30 à 45% des cas avec une infection latente par le virus d'Epstein-Barr

Source : *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine*, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Hot plate test

Français : **test de la plaque chaude**

HU-210, -308

Agoniste synthétique de récepteur cannabinoïde

Hydrolysis

Français : **hydrolyse**

Décomposition par l'eau d'une molécule condensée en ses constituants

Source : *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine*, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Hyperalgesia

Français : **hyperalgésie**

Sensibilité excessive ou accrue à la douleur

Source : *Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales*, www.cnrtl.fr

Hyperexcitability

Français : **hyperexcitabilité**

Etat de ce qui est hyperexcitable

Source : *Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales*, www.cnrtl.fr

Hypersensitivity

Français : **hypersensibilité**

Augmentation de la sensibilité qui peut concerner l'immunité ou l'action des hormones

Source : *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine*, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Hypothalamus

Français : **hypothalamus**

Région du diencephale située à la base du cerveau, sous le thalamus, comprenant une série de noyaux de substance grise, groupés de part et d'autre du troisième ventricule, importants pour l'activité neurovégétative, endocrinienne et affective

Source : *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine*, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

I

Ibuprofen

Français : **ibuprofène**

Immune response

Français : **réponse immunitaire**

Ensemble d'évènements se produisant chez l'Homme et les vertébrés à la suite d'un contact immunologique avec une protéine étrangère

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Incubation

Français : **incubation**

(1) Maintien d'une culture de tissu, d'un milieu ensemencé ou de tout autre matériel pendant un temps donné dans des conditions déterminées et constantes afin de favoriser le développement des microorganismes ou de constater leur absence de développement ;

(2) Période de latence entre le moment de la contamination et les premières manifestations d'une maladie infectieuse

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Indomethacin

Français : **indométacine**

Médicament anti-inflammatoire non stéroïdien à activité antiprostaglandine

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Inflammatory neuropathy

Français : **neuropathie inflammatoire**

Neuropathie survenant dans le cadre d'affections générales inflammatoires éventuellement dysimmunitaires

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Inflammatory response

Français : **réponse** ou **réaction inflammatoire**

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Inhibitor

Français : **inhibiteur**

En biochimie, substance capable de ralentir ou d'empêcher une réaction enzymatique

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Innate immunity

Français : **immunité naturelle** ou **innée**

Ensemble des mécanismes permettant à un hôte de résister à un microorganisme pathogène, à l'exclusion des mécanismes de l'immunité adaptative ou spécifique

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

iNOS

Français : **iNOS**

Forme induite de l'oxyde nitrique synthase

Interferon

Français : **interféron**

Définition : Molécule protéique sécrétée par les cellules leucocytaires ou surtout fibroblastiques sous l'influence d'infections bactériennes ou surtout virales et dont l'action peut s'exercer à distance sur d'autres cellules où elle bloque le développement des virus

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Interleukin

Français : **interleukine**

Cytokine produite par des leucocytes et agissant sur d'autres leucocytes

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Interneuron

Français : **interneurone**

Petit neurone caractérisé par des connexions locales qui modulent le niveau de sensibilité des neurones environnants

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Intrathecal administration

Français : **administration intrathécale**

Instillation de médicaments antimitotiques dans le liquide céphalo-rachidien par ponction lombaire

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Isobologramme (isobolographic)

Français : **isobologramme (isobolographique)**

Représentation graphique de l'interaction de deux antibiotiques en fonction de leurs concentrations minimales inhibitrices ou de leurs concentrations minimales bactéricides

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

J**JNJ-1661010**

Inhibiteur de FAAH

JTE907

Antagoniste sélectif du récepteur CB₂

JWH133

Agoniste sélectif du récepteur CB₂

JZL184

Inhibiteur de MAGL

K**Keratinocyte**

Français : **kératinocyte**

Cellule constitutive de l'épiderme, contenant des filaments de cytokératine, qui mature de bas en haut dans les épithéliums malpighiens, pour aboutir à la formation de kératine dans les épithéliums malpighiens kératinisants

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Kinase

Français : **kinase**

Enzyme catalysant une réaction d'activation

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

KML129

Inhibiteur de MAGL

KT-109

Inhibiteur de DAGL-β

L**Lamina**

Français : **lamina**

Legionella pneumophila

Français : **legionella pneumophila**

Bacille à Gram négatif, aérobie, appartenant à la famille des Legionellaceae ; on en distingue 14 sérotypes dont le plus fréquent est le sérotype 1

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Leukemia

Français : leucémie

Prolifération clonale maligne d'une ou de plusieurs des lignées cellulaires provenant des cellules souches hématopoïétiques dans la moelle osseuse

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Leukocyte

Français : leucocyte

Cellule sanguine nucléée, provenant de la différenciation et de la maturation des deux grandes lignées granulomonocytaire et lymphoïde de la moelle osseuse

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Ligation

Français : ligature

Opération consistant à attacher, comprimer, serrer avec un lien

Source : Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales, www.cnrtl.fr

Light/dark test

Français : test de préférence lumière/obscurité

Sources : (Loyant, 2017)

Lipase

Français : lipase

Enzyme catalysant l'hydrolyse d'un lipide, plus précisément d'un triglycéride, en libérant les acides gras et le glycérol

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Lipopolysaccharide

Français : lipopolysaccharide (LPS)

Constituant majeur des parois de bactéries à Gram négatif dont la structure comporte une partie lipidique et des chaînes polysidiques

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Lipoxygenase

Français : lipoxygénase (LOX)

Enzyme catalysant l'oxydation d'un lipide ou d'un acide gras polyéthylénique avec fixation d'une molécule de dioxygène

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Lymphoid

Français : lymphoïde

Ayant l'apparence de la lympho, ce liquide clair, transparent, jaune pâle, alcalin, qui circule dans les vaisseaux lymphatiques

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Lymphoma

Français : lymphome

Tumeur le plus souvent maligne développée à partir du tissu lymphoïde

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

M**Macrophage**

Français : macrophage

Cellule monocytaire des tissus, dont le précurseur est issu de la moelle osseuse et du sang circulant, caractérisée morphologiquement par un noyau ovalaire réniforme et un cytoplasme légèrement basophile contenant des vacuoles et des granulations, riche en enzymes lysosomiaux et possédant des capacités de phagocytose

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Mass action

Français : **action de masse**

Effet de la masse des corps engagés dans une réaction chimique

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Mast cell

Français : **mastocyte**

Cellule tissulaire (10 à 30 micromètres de diamètre), présente à l'état normal en faible quantité dans le derme, issue de la lignée des polynucléaires basophiles, facilement reconnaissables par la présence dans son cytoplasme de granulations métachromatiques après coloration par le bleu de toluidine et en violet foncé par May- Grünwald-Giemsa.

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Matrix metallo-proteinase

Français : **métalloprotéase** ou **métalloprotéinase matricielle**

Source : Le MeSH bilingue, Institut national de la santé et de la recherche médicale, www.mesh.inserm.fr

MCP-1 (Monocyte chemoattractant protein 1)

Français : **MCP-1 (protéine-1 chimioattractive monocytaire)**

Cfr CLL2

Source : Descripteur MeSH, Catalogue et index des sites médicaux de langue française, www.chu-rouen.fr/cismef/

Medial meniscus

Français : **ménisque médial**

Une des formations fibro-cartilagineuses interposées entre les condyles du fémur et les surfaces articulaires supérieures du tibia avec lesquels elles s'articulent par leurs faces supérieure et inférieure

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Mediator

Français : **médiateur** ou **effecteur**

Substance chimique libérée sous l'influence d'une excitation aux extrémités des nerfs, qui leur permet d'exercer leur rôle

Source : Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales, www.cnrtl.fr

Medulla

Français : **médulle**

Qui concerne la moelle épinière ou osseuse

Mesencephalon

Français : **mésencéphale**

Partie supérieure du tronc cérébral constituant le cerveau moyen

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Metabolite

Français : **métabolite**

Composé organique intermédiaire ou issu du métabolisme

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Metallo-proteinase

Français : **métalloprotéase** ou **métalloprotéinase**

Protéase ayant pour cofacteur un métal

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Messenger RNA (mRNA)

Français : **ARN messenger (ARNm)**

Produit de la transcription des gènes de structures des protéines. Cet ARN est transcrit à partir du DNA à l'aide de polymérases. Il transporte l'information génétique contenue dans cet ADN vers les ribosomes afin de réaliser la synthèse des protéines

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Microglia

Français : **microglie**

Ensemble de macrophages intraparenchymateux d'origine mésodermique du système nerveux central, qui représente environ 10% de la population cellulaire gliale du cerveau

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Misuse

Français : **mésusage**

Utilisation non conforme aux conditions d'utilisation recommandées d'un produit de santé

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Mitochondrion

Français : **mitochondrie**

Organite intracytoplasmique constitué d'une double membrane visible en microscopie électronique, responsable du métabolisme énergétique de la cellule, lieu de la phosphorylation oxydative de l'adénosine diphosphate (ADP) en adénosine triphosphate (ATP)

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Mitogen

Français : **mitogène**

Substance qui induit la prolifération des cellules, en particulier des lymphocytes

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

MAP (Mitogen-activated protein kinase)

Français : **protéine kinase activée par des agents mitogènes (MAP)**

Enzyme de phosphorylation des protéines qui joue un rôle dans les processus de signalisation cellulaire, dont l'activité est déclenchée par des agents mitogènes

Source : Office québécois de la langue française, www.gdt.oqlf.gouv.qc.ca

Mitosis

Français : **mitose**

Processus dynamique et contrôlé, par lequel les cellules somatiques se divisent et se multiplient et répartissent de façon équitable les chromosomes dupliqués dans chacune des cellules filles, leur fournissant un nombre identique à celui de la cellule mère et par voie de conséquence la même information génétique

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

MJ15

Antagoniste sélectif du récepteur CB₁

MJN110

Inhibiteur de MAGL

Model

Français : **modèle**

Représentation imagée d'un système ou mécanique dont la nature n'est pas rigoureusement établie, p. par exemple modèle atomique, modèle de mort cellulaire

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Modulation

Français : **modulation**

Paramètre utilisé pour quantifier la notion de contraste, en particulier lorsque l'on raisonne en termes de fréquence spatiale, c'est-à-dire dans le domaine de Fourier

Source :

Monoacylglycerol lipase (MAGL)

Français : **monoacylglycérol lipase (MAGL)**

Monosodium iodoacetate (MIA)

Français : **mono-iodo-acétate de sodium (MIA)**

Morphine

Français : **morphine**

Principal alcaloïde du Pavot, molécule, dans laquelle existe le squelette du phénanthrène, dérivé du morphinane, à noyau tétraline accolé à un noyau isoquinoléine et doué d'une action analgésique puissant et sédatif

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Multiple sclerosis

Français : **sclérose en plaques**

Affection inflammatoire démyélinisante atteignant des sites dispersés de la substance blanche du cerveau, respectant donc le cortex, et de la moelle, qui évolue de façon discontinue dans ses formes communes

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

μ opiod receptor (MOR)

Français : récepteur opioïde μ

Myeloid

Français : myéloïde

Qualifie l'ensemble des polynucléaires et monocytes-macrophages dérivés d'un même progéniteur hématopoïétique

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

N

Naloxone

Français : Naloxone

Médicament antagoniste des récepteurs de la morphine, connu sous le nom de Narcan® aux Etats-Unis

Naproxen

Français : naproxène

Médicament AINS

NAPE (N-arachidonoyl phosphatidylethanolamine)

Français : NAPE (N-aracidonoyl phosphatidylétahnolamine)

Neuroblastoma

Français : neuroblastome

Tumeur très rare du système nerveux central, qui survient dans les premières années de la vie. Certains l'incluent dans les tumeurs primitives neuro-ectodermiques, d'autres en font une entité séparée, d'origine neuronale

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Neuropathic pain

Français : douleur neuropathique

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Neuropathy

Français : neuropathie

Affection du système nerveux généralement périphérique

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Nitric oxide (NO)

Français : oxyde nitrique

Molécule radicalaire de formule NO

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Nitroglycerin / Glycerol trinitrate

Français : nitroglycérine / trinitrate de glycérol

Trinitrate de glycérine (de formule C₃H₅O₃(NO₂)₃), liquide jaunâtre qui explose sous le choc, principal constituant de la dynamite ; vasodilatateur et hypotenseur, utilisé dans le traitement de l'angine de poitrine

Source : Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales, www.cnrtl.fr

NMP-181

Agoniste du récepteur CB₂ et inhibiteur des canaux de type T

Nociception

Français : nociception

Concept concernant l'ensemble des structures nerveuses et des mécanismes impliqués dans la détection, la transmission et le traitement de la douleur.

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Nociceptor

Français : nocicepteur

Récepteur nerveux périphérique transmettant le message nociceptif vers le système nerveux central
Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

NOD (non obese diabetic) mice

Français : souris NOD

Modèle de diabète chez les rongeurs

Source : (Saï & Gouin, 1997)

Nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)

Français : Médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

N-palmitoylethanolamine (PEA)

Français : N-palmitoyléthanolamine (PEA)

Nucleolus

Français : nucléole

Petit corps sphérique du noyau cellulaire contenant les acides nucléiques

Source : Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales, www.cnrtl.fr

O

O-3223

Agoniste du récepteur CB₂

Oligodendrocyte

Français : oligodendrocyte

Cellule gliale à noyau arrondi et dense, à cytoplasme assez réduit, aux prolongements peu abondants, qui constitue la glie avec l'astrocyte et la microglie

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

OMDM-198

Inhibiteur de FAAH et antagoniste du TRPV1

Ophthalmic division

Français : nerf ophtalmique

Branche terminale sensitive du nerf trijumeau, née de la partie antéro-médiale du ganglion trigéminal

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Opioid receptor

Français : récepteur opioïde

Source : Encyclopaedia Universalis, www.universalis.fr

Osmophobia

Français : osmophobie

En pathologie, peur morbide des odeurs

Source : Encyclopaedia Universalis, www.universalis.fr

Osteoarthritis

Français : arthrose

Arthropathie chronique caractérisée par la destruction primitive des cartilages articulaires, une ostéophytose marginale et souvent une ostéosclérose sous-chondrale ; la synoviale est souvent inflammatoire

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Oxidative stress

Français : stress oxydatif

Ensemble des processus biologiques intervenant dans un organisme pour aboutir à la production de radicaux libres et au cours desquels sont produites des lésions cellulaires par des composés oxygénés appelés « formes réactives de l'oxygène » (FRO)

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

P

P38

Protéine kinase activée par des agents mitogènes

Paclitaxel

Français : **paclitaxel**

Cfr. taxanes

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Pancreatic islets of Langerhans

Français : **îlots pancréatique de Langerhans**

Îlots de cellules endocrines répartis au sein du tissu pancréatique

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Paraesthesia

Français : **paresthésie**

Sensation subjective pénible, voire douloureuse, variée, comparée habituellement à des fourmillements, des picotements, des engourdissements, à type de constriction localisée ou de marche sur du coton, etc.

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Pathophysiology

Français : **pathophysiologie**

Etude des effets produits par les processus pathologiques sur les activités physiologiques normales

Source : Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales, www.cnrtl.fr

Peptide

Français : **peptide**

Composé résultant de la condensation d'un nombre variable de molécules d'acides aminés

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Periaqueductal gray (PAG)

Français : **substance grise périaqueducule**

Substance grise de la base du cerveau

Source : Encyclopaedia Universalis

Peripheral nervous system (PNS)

Français : **système nerveux périphérique (SNP)**

Ensemble de tous les organes du système nerveux qui n'appartiennent pas au système nerveux central

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Peroxisome proliferator-activated receptor

Français : **récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR)**

Famille de récepteurs nucléaires impliqués dans la régulation des métabolismes glucidique et lipidique.

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

PF-04457845

Inhibiteur de FAAH

PF-3845

Inhibiteur de FAAH

Pharmacokinetic

Français : **pharmacocinétique**

Etude de l'évolution des concentrations du principe actif d'un médicament et de ses métabolites en fonction du temps dans les différents compartiments de l'organisme

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Pharmacotherapy

Français : **pharmacothérapie**

Emploi thérapeutique des médicaments ; étude de leur action sur l'organisme malade

Source : Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales, www.cnrtl.fr

Phenotype

Français : **phénotype**

Ensemble des caractères observables d'une cellule, d'un organisme ou d'un individu qui est conditionné en grande partie par l'expression de son génotype mais qui dépend aussi des influences du milieu ou des caractères acquis au cours du développement de l'individu

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Phonophobia

Français : **phonophobie**

Intolérance aux sons supraliminaires habituels de l'environnement, d'origine centrale

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Phospholipase D

Français : **phospholipase D**

Enzyme de la catégorie des phosphodiesterases qui catalyse l'hydrolyse de la liaison unissant l'acide phosphatidique à l'alcool (azoté ou non) des glycérophospholipides

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Phosphorylation

Français : **phosphorylation**

Réaction chimique comportant la fixation d'un radical phosphoryle sur un composé organique

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Photophobia

Français : **photophobie**

Grande sensibilité à la lumière donnant une impression subjective pénible et même douloureuse

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Phytocannabinoid

Français : **phytocannabinoïde**

Placebo

Français : **placebo**

En médecine, préparation dénuée de toute activité pharmacologique, mais possédant les mêmes caractères organoleptiques qu'un vrai médicament

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Polydipsia

Français : **polydipsie**

Exagération anormale de la sensation de soif, conduisant à la prise de boissons très abondantes

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Polymerization

Français : **polymérisation**

Opération consistant en la formation de polymères à partir de monomères

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Polyuria

Français : **polyurie**

Augmentation du volume des urines par rapport aux moyennes habituelles avec par ex. diurèse supérieure à 3L/24h

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Positive allosteric modulator

Français : **effecteur allostérique positif**

Primary afferent nociceptor

Français : **nocicepteur afférent primaire**

Prostaglandin

Français : **prostaglandine (PG)**

Chacune des substances pharmacologiquement actives dérivées de l'acide prostanoïque

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Proteoglycan

Français : **protéoglycane**

Les protéoglycannes sont composés d'une glycoprotéine appelée « protéine cœur » sur laquelle sont attachées une ou plusieurs chaînes de glycosaminoglycannes sulfatés, liées généralement par une liaison osidique aux fonctions alcool de certains acides aminés sérine de la protéine

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Psychomimetic

Français : **psychomimétique**

En pharmacologie, désigne une substance entraînant des troubles psychiques évoquant une psychose

Source : *Encyclopaedia Universalis*

Pyrolysis

Français : **pyrolyse**

Décomposition d'un corps par action de la chaleur

Source : *Encyclopaedia Universalis*

R

Respiratory depression

Français : **hyypoventilation ou détresse respiratoire**

Rhesus monkey warm water tail withdrawal paradigm / Tail flick test

Français : **test thermique de retrait de la queue chez le macaque rhesus**

Source : (Inserm, 2001) & (Héon, 2005)

Rheumatoid arthritis

Français : **polyarthrite rhumatoïde**

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Rimonabant (SR144528)

Français : **Rimonabant**

Rotarod assay

Français : **Test de la tige tournante**

S

SA-57

Inhibiteur de FAAH et MAGL

Sativex®

Français : **Sativex®**

Nom commercial d'un analgésique sous forme de spray buccal

Source : Haute Autorité de Santé, www.has-sante.fr

SBF126

Inhibiteur de FABP

SBF150

Inhibiteur de FABP

Schwann cell

Français : **cellule de Schwann**

Cellule spécialisée du système nerveux périphérique, entourant les axones des cellules nerveuses ou neurones

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Sciatic nerve

Français : **nerf ischiatique** ou **sciatique**

Branche terminale du plexus sacré qui reçoit ses fibres du tronc lombo-sacral et des branches antérieures des trois premiers nerfs spinaux sacrés

Source : *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine*, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Sedation

Français : **sédation**

Diminution de la vigilance et de la douleur par l'administration d'un anesthésique, d'un analgésique ou d'un tranquillisant pour faciliter un acte effractif et calmer le sujet

Source : *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine*, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Serotonin

Français : **sérotonine**

5-hydroxytryptamine, monoamine biosynthétisée à partir du tryptophane par hydroxylation et décarboxylation, existant en forte concentration dans les cellules chromaffines du tube digestif, dans les neurones du système nerveux central et dans les plaquettes

Source : *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine*, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Solid tumor

Français : **tumeur solide**

Grosseur plus ou moins volumineuse due à une multiplication excessive de cellules, cancéreuses ou non

Source : *Dictionnaire de l'Institut National du Cancer*, www.e-cancer.fr/Dictionnaire/

Spasticity

Français : **spasticité**

Contraction d'un muscle ayant tous les caractères d'un spasme

Source : *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine*, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Splenocyte

Français : **splénocyte**

Cellule immunitaire du tissu splénique

Spinal cord

Français : **moelle épinière** ou **moelle spinale**

Portion du système nerveux central contenue dans le canal vertébral depuis la mi-hauteur de l'arc antérieur de l'atlas jusqu'à la deuxième vertèbre lombaire

Source : *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine*, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Spinal nerve ligation (SNL) (partial – pSNL)

Français : **section** ou **ligature d'un ou plusieurs nerfs rachidiens**

Source : (IASP, 2014)

Streptozotocin (STZ)

Français : **streptozotocine**

Agent chimique utilisé dans certaines chimiothérapies

Source : *Encyclopaedia Universalis*

Subchondral

Français : **sous-chondral**

Situé au-dessous d'une zone cartilagineuse, en particulier d'une articulation

Source : *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine*, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Subchronic

Français : **subaigu**

Qui présente des caractères intermédiaires entre une forme aiguë et une forme chronique

Source : *Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales*, www.cnrtl.fr

Sucrose

Français : **sucrose** ou **saccharose**

Sucre alimentaire constitué de glucose et de fructose

Source : *Encyclopaedia Universalis*

Synapse

Français : **synapse**

Site de connexion et de transmission entre deux neurones ou d'un neurone à une cellule musculaire

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Synovial tissue

Français : **tissu ou membrane synovial**

Membrane mince, en forme de manchon, qui tapisse l'intérieur de la capsule articulaire des articulations mobiles (diarthroses), s'insérant à la périphérie des cartilages qui recouvrent les surfaces articulaires

Source : Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales, www.cnrtl.fr

Synovitis

Français : **synovite**

Inflammation de la membrane synoviale qui tapisse la face interne des articulations périphériques, responsable d'un épanchement intra-articulaire de nature et d'abondance variables

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Synthesis

Français : **synthèse**

Elaboration par des cellules vivantes, des organes de substances complexes (vitamine, hormone, protéine)

Source : Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales, www.cnrtl.fr

Synthetic cannabinoids

Français : **cannabinoïdes de synthèse**

Molécules de synthèse qui se lient, avec une plus grande affinité, aux mêmes récepteurs que le tétrahydrocannabinoloïde (THC)

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

T

Taxanes

Français : **taxanes**

Substances terpéniques extraites de l'if américain et de l'if d'Europe, agissant comme poison du fuseau et utilisées comme anticancéreux, à l'état natif (paclitaxel) ou après hémisynthèse (docétaxel)

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

T cell

Français : **Lymphocyte ou cellule T**

Cellule dérivée de précurseurs de la moelle osseuse et dont la maturation se fait dans le thymus où elle migre et prolifère, acquérant différents marqueurs de surface, pour devenir un lymphocyte T mature ou thymodépendant

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Tetrad

Français : **tétrade**

(1) Ensemble des quatre cellules haploïdes résultant de la méiose ;

(2) Ensemble des quatre chromatides des bivalents en prophase I de la méiose

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Δ^9 - tetrahydrocannabinol

Français : **Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC)**

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Th1, Th2

Français : **Th1, Th2**

Sous population de lymphocytes T qui produisent des cytokines spécifiques

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

THCV

Phytocannabinoloïde

Thrombin

Français : thrombine

Enzyme activée de la coagulation sanguine provenant de la prothrombine : facteur II

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Thymic**Français : Thymique**

Qui se rapporte au thymus, l'organe glandulaire transitoire, lobulé, de nature lymphoépithéliale, situé à la partie inférieure du cou et à la partie supérieure du médiastin antérieur, en avant de la trachée et des gros vaisseaux.

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Toll-like receptor (TLR)**Français : récepteur de type Toll**

Récepteur membranaire reconnaissant des motifs moléculaires de nature diverse retrouvés chez de nombreux pathogènes (bactéries, virus, champignons...), conservé au cours de l'évolution et responsable de l'immunité innée en activant des processus de défense cellulaires

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Tonic**Français : tonique**

Qui concerne le tonus musculaire

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

TPPU

Inhibiteur d'hydrolase d'époxyde

Transduction**Français : transduction**

(1) Mode de transfert génétique d'une cellule à une autre utilisant un virion phagique comme intermédiaire, en particulier transfert de matériel génétique d'une bactérie à une autre par des bactériophages ;

(2) Transfert d'information d'une molécule informationnelle à une autre à travers une membrane infranchissable par ces molécules

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

TRPV1 (Transient receptor potential cation channel subfamily V member 1)**Français : TRPV1 (canal cationique à potentiel de récepteur transitoire vanilloïde 1)**

Canaux ioniques grandement impliqués dans la transmission d'informations du monde extérieur vers le domaine cellulaire

Source : (Abegg, 2009)

Trigeminal nerve**Français : nerf (du) trijumeau**

Nerf crânien appartenant à la cinquième paire

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

TRPA1 (Transient receptor potential cation channel subfamily A member 1)**Français : TRPA1 (canal cationique à potentiel de récepteur transitoire ankyrine 1)**

Canaux ioniques grandement impliqués dans la transmission d'informations du monde extérieur vers le domaine cellulaire

Source : (Abegg, 2009)

Tubulin**Français : tubuline**

Protéine constitutive des microtubules du cytosquelette, formée de deux sous-unités a et b de masse moléculaire 60 kDa

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Tumor necrosis factor receptor**Français : récepteur du tumor necrosis factor**

Ensemble de glycoprotéines transmembranaires liant spécifiquement le tumor necrosis factor (TNF) et assurant la transmission intracellulaire du signal aboutissant à ses effets biologiques

Source : Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

U**URB602**

Inhibiteur de MAGL

URB937

Inhibiteur de FAAH

V**Vinca alkaloids**

Français : **vinca alcaloïdes**

Expression impropre, mais encore généralisée, pour désigner les alcaloïdes indoliques de la Pervenche tropicale dite de Madagascar, à action anticancéreuse : vincristine, vinblastine, et des composés d'hémisynthèse (vinorelbine)

Source : *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine*, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

Vincristine

Français : **vincristine**

Alcaloïde indolique, dimérique, extrait de la Pervenche tropicale

Source : *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine*, www.dictionnaire.academie-medecine.fr

W**WIN55,212-2**

Agoniste des récepteurs cannabinoïdes

Z**ZCZ011**

Effecteur allostérique positif du récepteur CB₁

Zero-maze

Français : **labyrinthe en zéro**

Conclusion

La traduction d'un texte spécialisé en médecine et en biologie représentait certainement un défi, que nous avons hâte de relever. Bien que certains moments aient été plus difficiles que d'autres, nous avons particulièrement apprécié la réflexion rigoureuse, les innombrables apprentissages et la satisfaction de mener à bien une telle tâche.

Naturellement, si un autre traducteur aurait pu poser des choix tout autres, nous estimons que le produit de notre travail respecte l'original avec fidélité.

Outre l'aspect de la traduction, nous avons appris énormément au sujet du fonctionnement du système nerveux humain et des possibilités thérapeutiques des cannabinoïdes face aux douleurs neuropathiques et inflammatoires. Il nous tarde de découvrir les prochains développements de ce débat à travers le monde et dans notre pays, la Belgique.

Enfin, nous concluons ce mémoire de traduction en adressant nos remerciements au corps professoral de la LSTI pour leurs encouragements, leur soutien et leurs enseignements au cours de ces deux années de master. Grâce à vous, nous, les étudiants, sommes en possession de toutes les armes dont nous aurons besoin pour nous épanouir dans la vie active.

Bibliographie



1 Introduction

- Al-Hasani, R., & Bruchas, M. R. (2011). Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior. *Anesthesiology*, 115(6), 1363-1381.
- Al-kaf, A. G. (2017). *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. Zagreb: InTech.
- Allaj, V., Guo, C., & Nie, D. (2013). Non-steroid anti-inflammatory drugs, prostaglandins, and cancer. *Cell & Bioscience*, 3(1), 8. doi:10.1186/2045-3701-3-8
- Anderson, B. J. (2008). Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Pediatric Anesthesia*, 18, 915-921. doi:10.1111/j.1460-9592.2008.02764.x
- Andreou, A. P., & Edvinsson, L. (2019). Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition. *The Journal of Headache and Pain*, 20(1), 117. doi:10.1186/s10194-019-1066-0
- Apkarian, A. V. (2008). Pain perception in relation to emotional learning. *Current Opinion in Neurobiology*, 18(4), 464-468. doi:10.1016/j.cnb.2008.09.012
- Aviram, J., & Samuelly-Leichtag, G. (2017). Efficacy of cannabis-based medicines for pain management: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Physician*, 20(6), 755-796.
- Basbaum, A. I., Bautista, D. M., Scherrer, G., & Julius, D. (2009). Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*, 139(2), 267-284. doi:10.1016/j.cell.2009.09.028
- Bates, D., Schultheis, B. C., Hanes, M. C., Jolly, S. M., Chakravarthy, K. V., Deer, T. R., . . . Hunter, C. W. (2019). A comprehensive algorithm for management of neuropathic pain. *Pain Medicine*, 20(Suppl 1), 2-12. doi:10.1093/pm/pnz075
- Beaulieu, P., & Ware, M. (2004). La recherche médicale sur le cannabis dans le traitement de la douleur au Canada: passé, présent et futur? *Drogues, santé et société*, 2(2). doi:10.7202/008537ar

- Bernman, H. M., Ten Eyck, L. F., Goodsell, D. S., Haste, N. M., Kornev, A., & Taylor, S. S. (2005). The cAMP binding domain: an ancient signaling module. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(1), 45-50. doi:10/1073/pnas.0408579102
- Bie, B., Wu, J., Foss, J. F., & Naguib, M. (2018). An overview of the cannabinoid type 2 (CB2) receptor system and its therapeutic potential. *Corrent Opinions in Anaesthesiology*, 31(4), 407-414. doi:10.1097/ACO.0000000000000616
- Björkman, R. (1995). Central anti-nociceptive effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol. Experimental studies in the rat. *Acta anaesthesiologica Scandinavica Supplementum*, 103, 1-44.
- Boyette-Davis, J. A., Walters, E. T., & Dougherty, P. M. (20015). Mechanisms involved in the development of chemotherapy-induced neuropathy. *Pain management*, 5(4), 285-296. doi:10.2217/pmt.15.19
- Bridges, D., Thompson, S. W., & Rice, A. S. (2001). Mechanisms of neuropathic pain. *British Journal of Anaesthesia*, 87(1), 12-26.
- Broca area. (2020, 01 29). Opgehaald van Encyclopaedia Britannica: <https://www.britannica.com/science/Broca-area>
- Brodin, E., Ernberg, M., & Olgart, L. (2016). Neurobiology: General considerations - from acute to chronic pain. *Den norske Tannlegeforenings Tidende*, 126, 28-33.
- Brooks, K. G., & Kessler, T. L. (2017). Treatments for neuropathic pain. *The Pharmaceutical Journal*, 1-16.
- Brownjohn, P. W., & Ashton, J. C. (2012). Cannabinoids and neuropathic pain. In C. C. Udeagha (Ed.), *Neuropathic Pain* (pp. 79-102). Rijeka, Croatia: InTech . doi:10.5772/36889

- Bruni, N., Della Pepa, C., Oliaro-Bosso, S., Pessione, E., Gastaldi, D., & Dosio, F. (2018). Cannabinoid delivery systems for pain and inflammation treatment. *Molecules*, 23(10), 2478. doi:10.3390/molecules23102478
- Campbell, J. N., & Meyer, R. A. (2006). Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron*, 52(1), 77-92. doi:10.1016/j.neuron.2006.09.021
- Carver, A. C., & Foley, K. M. (2003). Types of pain. In D. W. Kufe, R. E. Pollock, R. R. Weichselbaum, R. C. Bast, T. S. Gansler, J. F. Holland, & E. Frei, *Cancer medicine 6th edition*. Hamilton, Ontario, Canada: BC Decker.
- Cavalli, E., Mammana, S., Nicoletti, F., Bramanti, P., & Mazzon, E. (2019). The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 33, pp. 1-10. doi:10.1177/2058738419839393
- Clapham, D. E. (2007). Calcium signaling. *Cell*, 131(6), 1047-1058. doi:10.1016/j.cell.2007.11.028
- Collins, J. (2018, 12 11). *Why are so many countries now saying cannabis is OK?* Retrieved from BBC News: <https://www.bbc.com/news/world-46374191>
- Colloca, L., Ludman, T., Bouhassira, D., Baron, R., Dickenson, A. H., Yarnitsky, D., . . . Raja, S. N. (2017). Neuropathic pain. *Nature reviews. Disease primers*, 3, 17002. doi:10.1038/nrdp.2017.2
- Corder, G., Castro, D. C., Bruchas, M. R., & Scherrer, G. (2018). Endogenous and exogenous opioids in pain. *Annual Review of Neuroscience*, 41, 453-473. doi:10.1146/annurev-neuro-080317-061522
- Corpus callosum*. (2009, 4 9). Retrieved from Encyclopaedia Britannica: <https://www.britannica.com/science/corpus-callosum>
- Dahlhamer, J., Lucas, J., Zelaya, C., Nahin, R., Mackey, S., DeBar, L., . . . Helmick, C. (2018, 09 14). Prevalence of chronic pain and high-Impact chronic pain among adults - United States, 2016. (CDC, Ed.) *Morbidity and Mortality*

Weekly Report, 67(36), 1001-1006. Retrieved from Centers for Disease Control and Prevention: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6736a2.htm>

Das, G., & Ahdal, J. (2017). Evidence and consensus recommendations for the pharmacological management of pain in India. *Journal of Pain Research*, 10, 709-736. doi:10.2147/jpr.s128655

De Leon-Casasola, O. (2007). Pain pathways and mechanisms of neuropathic pain. *Conferencias magistrales*, 30(suppl. 1), 133-138.

Demarin, V., Basić-Kes, V., Zavoreo, I., Puretić, M. B., Rotim, K., Lupret, V., . . . Rundek, T. (2008). Recommendations for neuropathic pain treatment. *Acta Clinica Croatica*, 47(3), 181-191.

Donvito, G., Nass, S. R., Wilkerson, J. L., Curry, Z. A., Schuman, L. D., Kinsey, S. G., & Lichtman, A. H. (2018). The endogenous cannabinoid system: a budding source of targets for treating inflammatory and neuropathic pain. *Neuropsychopharmacology Reviews*, 43, 52-79.

Eitner, A., Hofmann, G. O., & Schaible, H.-G. (2017). Mechanisms of osteoarthritic pain. Studies in humans and experimental models. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 10, 349. doi:10.3389/fnmol.2017.00349

Faber, D. S., & Pereda, A. E. (2018). Two forms of electrical transmission between neurons. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11, 427. doi:10.3389/fnmol.2018.00427

Felten, D. L., O'Banion, M. K., Maida, M. S., & Netter, F. H. (2015). *Netter's Atlas of Neuroscience* (3rd ed.). Philadelphia, USA: Elsevier.

Fields, H. L., Basbaum, A. I., & Heinricher, M. M. (2006). Central nervous system mechanisms of pain modulation. In S. B. McMahon, & M. Koltzenburg, *Wall and Melzack's Textbook of Pain* (pp. 125-142). Philadelphia: Elsevier/Churchill Livingstone.

- Fornasari, D. (2014). Pain pharmacology: focus on opioids. *Clinical cases in mineral and bone metabolism*, 11(3), 165-168.
- Galluzzi, K. E. (2005). Management of neuropathic pain. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 105(9 suppl 4), 12-19.
- Garland, E. L. (2012). Pain processing in the human nervous system: a selective review of nociceptive and biobehavioral pathways. *Primary Care*, 39(3), 561-571. doi:10.1016/j.pop.2012.06.013
- Gear, R. W., & Levine, J. D. (2009). Rostral ventral medulla cholinergic mechanism in pain-induced analgesia. *Neuroscience Letters*, 464(3), 170-172. doi:10.1016/j.neulet.2009.08.036
- Geenen, R., Overman, C. L., Christensen, R., Åsenlöf, P., Capela, S., Huisinga, K. L., . . . Berman, S. (2018). EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 77, 797-807. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212662
- Guan, Z., Hellman, J., & Schumacher, M. (2016, 09 30). Contemporary views on inflammatory pain mechanisms: TRPping over innate and microglial pathways. 5. doi:10.12688/f1000research.8710.1
- Guo, Q., Wang, Y., Xu, D., Nossent, J., Pavlos, N. J., & Xu, J. (2018). Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone research*, 6, 15. doi:10.1038/s41413-018-0016-9
- Hall, W. D. (1990). An overview of the autonomic nervous system. In H. K. Walker, W. D. Hall, & J. W. Hurst, *Clinical Methods: The History, Physical and Laboratory Examinations* (3rd ed.). Boston: Butterworths.
- Hansen, G. R., & Streltzer, J. (2005). The psychology of pain. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 23, 339-348.

- Harriman, D. G. (1977). Ischaemia of peripheral nerve and muscle. *Journal of Clinical Pathology*, 30(11), 94-104. doi:10.1136/jcp.s3-11.1.94
- Hemington, K. S., & Coulombe, M.-A. (2015). The periaqueductal gray and descending pain modulation: why should we study them and what role do they play in chronic pain? *Journal of Neurophysiology*, 114, 2080-2083. doi:10.1151/jn.00998.2014
- Hudspith, M. J., Siddall, P. J., & Munglani, R. (2006). Physiology of pain. *Foundations of Anesthesia, 2d Ed.*
- Huebner, E. A., & Strittmatter, S. M. (2009). Axon regeneration in the peripheral and central nervous systems. *Results and Problems in Cell Differentiation*, 48, 339-351. doi:10.1007/400_2009_19
- IASP. (2019, 08 7). *IASP's proposed new definition of pain*. Retrieved from International Association for the Study of Pain: <https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/NewsDetail.aspx?ItemNumber=9218>
- In-Hoo, R., & Woo-kie, M. (2015). Neurophysiologic mechanism of pain. *Journal of Korean Society of Spine Surgery*, 22(1), 13-19. doi:10.4181/jkss.2015.22.1.13
- Inserm. (2016, 05 01). *Douleur*. Retrieved 07 04, 2020, from Inserm: La science pour la santé: <http://inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/douleur>
- Jacobson, S., & Marcus, E. M. (2008). *Neuroanatomy for the Neuroscientist*. New York, USA: Springer Science. doi:10.1007/978-0-387-70971-0
- Jobidon, L., & Jutras-Aswad, D. (2018). Le cannabis et ses effets délétères: pour un débat plus nuancé. *Drogues, santé et société*, 16(1), 5-30. doi:10.7202/1044306ar

- Józwiak-Bebenista, M., & Nowak, J. Z. (2014). Paracetamol: mechanism of action applications and safety concern. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug research*, 71(1), 11-23.
- Ju, Z. Y., Wang, K., Cui, H. S., Yao, Y., Liu, S. M., Zhou, J., . . . Xia, J. (2017). Acupuncture for neuropathic pain in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12(12). doi:10.1002/14651858.CD012057
- Kano, M., Ohno-Shosaku, T., Hashimotodani, Y., Uchigashima, M., & Watanabe, M. (2009). Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiological Reviews*, 89(1), 309-380. doi:10.1152/physrev.00019.2008
- Kendall, D. A., & Guillermo, A. Y. (2017). Cannabinoid receptors in the central nervous system: their signaling and roles in disease. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 10. doi:10.3389/fnec.2016.00294
- Kidd, B. L., & Urban, L. A. (2001). Mechanisms of inflammatory pain. *British Journal of Anaesthesia*, 87(1), 3-11. doi:10.1093/bja/87.1.3
- Knittle, K., Maes, S., & de Gucht, V. (2010). Psychological interventions for rheumatoid arthritis: examining the role of self-regulation with a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care & Research*, 62(10), 1470-1472. doi:10.1002/acr.20251
- Kukanich, B., Bidgood, T., & Knesl, O. (2012). Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 39, 69-90. doi:10.1111/j.1467-2995.2011.00675.x
- Lafaye, G., Karila, L., Blecha, L., & Benyamina, A. (2017). Cannabis, cannabinoids, and health. *Dialogues in clinical neuroscience*, 19(3), 309-316.
- Lee, Y. C. (2013). Effect and treatment of chronic pain in inflammatory arthritis. *Current Rheumatology Reports*, 15(1), 300. doi:10.1007/s11926-012-0300-4

- Leone, C., Biasiotta, A., La Cesa, S., Di Stefano, G., Cruccu, G., & Truini, A. (2011). Pathophysiological mechanisms of neuropathic pain. *Future Neurology*, 6(4), 497-509. doi:10.2217/fnl.11.23
- Liu, J., Seibold, S. A., Rieke, C. J., Song, I., Cukier, R. I., & Smith, W. L. (2007). Prostaglandin endoperoxide H synthases: peroxidase hydroperoxide specificity and cyclooxygenase activation. *The Journal of Biological Chemistry*, 282(25), 18233-18244. doi:10.1074/jbc.M701235200
- Loyd, D. R., & Murphy, A. Z. (2008). The role of the periaqueductal gray in the modulation of pain in males and females: are the anatomy and physiology really that different? *Neural Plasticity*, 2009, 462879. doi:10.1155/2009/462879
- Marks, D. M., Shah, M. J., Patkar, A. A., Masand, P. S., Park, G.-Y., & Pae, C.-U. (2009). Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors for pain control: premise and promise. *Current Neuropharmacology*, 7, 331-336. doi:10.2174/157015909790031201
- Martin, J. H. (2000). Somatic sensation: spinal system for pain, temperature and itch. In J. H. Martin, *Neuroanatomy Text and Atlas* (4th ed.). McGraw-Hill Education.
- Mazzyca, M. (2007). Canaux ioniques, douleurs et analgésie - Effets analgésiques du blocage d'ASIC1a par la Psalmotoxine 1. (U. N. Antipolis, Ed.) *Neurosciences [q-bio.NC]*.
- McDonald, J., & Lambert, D. G. (2014). Opioid receptors. *British Journal of Anaesthesia*, 15(5), 219-224. doi:10.1093/bjaceaccp/mku041
- McEntire, D. M., Kirkpatrick, D. R., Dueck, N. P., Kerfeld, M. J., Smith, T. A., Nelson, T. J., . . . Agrawal, D. K. (2016). Pain transduction: a pharmacologic perspective. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 9(8), 1069-1080. doi:10.1080/17512433.2016.1183481

- Mendell, L. M. (2014). Constructing and deconstructing the gate theory of pain. *Pain*, 155(2), 210-216. doi:10.1016/j.pain.2013.12.010
- Mendoza, J. E., & Foundas, A. L. (2008). *Clinical Neuroanatomy: A Neurobehavioral Approach*. New York, USA: Springer Science.
- Merskey, H., & Bogduk, N. (1994). *Classification of Chronic Pain (2d Ed.)*. Seattle: IASP Press.
- Moskowitz, M. A. (1990). Basic mechanisms in vascular headache. *Neurologic Clinics*, 8(4), 801-815.
- Murnion, B. P. (2018). Neuropathic pain: current definition and review of drug treatment. *Australian Prescriber*, 41(3), 60-63. doi:10.18773/austprescr.2018.022
- Nishikawa, N., & Nomoto, M. (2017). Management of neuropathic pain. *Journal of General and Family Medicine*, 18, 56-60. doi:10.1002/jgf2.5
- Nix, W. A. (2017). *Muscles, nerves, and pain: a guide to diagnosis, pain concepts and therapy (2d Ed)*. Springer-Verlag GmbH Germany. doi:10.1007/978-3-662-53719-0_7
- NLH. (2000). *Classics of traditional chinese medicine*. Retrieved from U.S. National Library of Medicine: <https://www.nlm.nih.gov/exhibition/chinesemedicine/emperors.html>
- Noback, C. R., Strominger, N. L., Demarest, R. J., & Ruggiero, D. A. (2005). *The human nervous system: structure and fuction (6th Ed)*. Totowa, New Jersey: Humana Press.
- Obata, H. (2017). Analgesic mechanisms of antidepressants for neuropathic pain. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(11), 2483. doi:10.390/ijms18112483

- Oliveira, K. M., Pindur, L., Han, Z., Bhavsar, M. B., Barker, J. H., & Leppik, L. (2018). Time course of traumatic neuroma development. *PLoS One*, 13(7), e0200548. doi:10.1371/journal.pone.0200548
- Osafo, N., Agyare, C., Darko Obiri, D., & Opoku Antwi, A. (1987). Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In A. Gamal Al-kaf, *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs* (pp. 5-15).
- Osterweis, M., Kleinman, A., & Mechanic, D. (1987). *Pain and disability: clinical, behavioral, and public policy perspectives*. Washington D.C.: National academy press.
- Pasternak, G. W. (2014). Opiate pharmacology and relief of pain. *Journal of Clinical Oncology*, 32(16), 1655-1661. doi:10.1200/JCO.2013.53.1079
- Pasternak, G. W., & Pan, Y. X. (2013). Mu opioids and their receptors: evolution of a concept. *Pharmacological Reviews*, 65, 1257-1317.
- Pathan, H., & Williams, J. (2012). Basic opioid pharmacology: an update. *British Journal of Pain*, 6(1), 11-16. doi:10.1177/2049463712438493
- Perl, E. R. (2011). Pain mechanisms: a commentary on concepts and issues. *Progress in Neurobiology*, 94(1), 20-38. doi:10.1016/j.pneurobio.2011.03.001
- Peschel, W. (2016). Quality control of traditional cannabis tinctures: pattern, markers, and stability. *Scientia Pharmaceutica*, 84(3), 567-584. doi:10.3390/scipharm84030567
- Pethö, G., & Reeh, P. W. (2012). Sensory and signaling mechanisms of bradykinin, eicosanoids, platelet-activating factor, and nitric oxide in peripheral nociceptors. *Physiological Reviews*, 92(4), 1699-1775. doi:10.1152/physrev.00048.2010

- Pryce, G., & Baker, D. (2012). Potential control of multiple sclerosis by cannabis and the endocannabinoid system. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*, 11, 624-641. doi:10.2174/177152712801661310
- Reddi, D., Curran, N. C., & Stephens, R. (2013). An introduction to pain pathways and mechanisms. *British Journal of Hospital Medicine*, 74(Suppl 12), 188-191. doi:10.12968/hmed.2013.74.Sup12.C188
- Schaible, H.-G. (2004). Mechanisms of pain in arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 6(Suppl 3), 41. doi:10.1186/aar1376
- Scholz, J. (2014). Mechanisms of chronic pain. *Molecular Pain*, 10(Suppl 1), 15.
- Schreiber, A. K., Nones, C. F., Reis, R. C., Chichorro, J. G., & Cunha, J. M. (2015). Diabetic neuropathic pain: physiopathology and treatment. *World Journal of Diabetes*, 6(3), 432-44. doi:10.4239/wjd.v6.i3.432
- Sharma, C. V., & Mehta, V. (2013). Paracetamol: mechanisms and updates. *Continuing education in anaesthesia critical care & pain*, 14(4), 153-158.
- Sostres, C., Gargallo, C. J., Arroyo, M. T., & Lanas, A. (2010). Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin or coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Practice & Research: Clinical Gastroenterology*, 24(2), 121-132.
- Spierings, E. L. (2001). Mechanism of migraine and action of antimigraine medications. *Medical Clinics of North America*, 85(4), 843-958. doi:10.1016/50025-7125(05)70352-7
- Starobova, H., & Vetter, I. (2017). Pathophysiology of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 10, 174. doi:10.3389/fnmol.2017.00174
- Staud, R. (2013). The important role of CNS facilitation and inhibition for chronic pain. *International Journal of Clinical Rheumatology*, 8(6), 639-646. doi:10.2217/ijr.13.57

- Steeds, C. E. (2009). The anatomy and physiology of pain. *Surgery*, 27(12), 507-511.
- Steffens, S., & Mach, F. (2006). Vers un usage thérapeutique de ligands sélectifs du récepteur cannabinoïde 2 dans l'athérosclérose. *Médecine Sciences*, 22(1), 7-9.
- Stoney, C. (2018). Stress and Pain. In R. J. Moore, *Handbook of pain and palliative care: biopsychosocial and environmental approaches for the life course (2d Ed)*. Springer International Publishing AG.
- Su , Y. S., Sun, W. H., & Chen, C. C. (2014). Molecular mechanism of inflammatory pain. *World Journal of Anesthesiology*, 3(1), 71-81. doi:10.5313/wja.v3.il.71
- ten Donkelaar, H. J., Kachlik, D., & Shane Tubbs, R. (2018). *An Illustrated Terminologia Neuroanatomica: A Concise Encyclopedia of Human Neuroanatomy*. Cham, Switzerland: Springer International Publishing AG. doi:10.1007/978-3-319-64789-0
- The principles of nerve cell communication. (1997). *Alcohol Health Research World*, 21(2), 107-108.
- Tsuda, M. (n.d.). Microglia in the CNS and neuropathic pain. In B.-C. Shyu, & M. Tominaga, *Advances in pain research: Mechanisms and modulation of chronic pain* (pp. 77-92).
- UNODC. (1961). *Single Convention on Narcotic Drugs*. Retrieved from United Nations, Office on Drugs and Crime: https://www.unodc.org/pdf/convention_1961_en.pdf
- UNODC. (2020). *Synthetic cannabinoids*. Retrieved from UNODC Laboratory and Scientific Section Portals: <https://www.unodc.org/LSS/SubstanceGroup/Details/ae45ce06-6d33-4f5f-916a-e873f07bde02>

- Urade, M. (2007). Cyclooxygenase (COX)-2 as a potent molecular target for prevention and therapy of oral cancer. *Japanese Dental Science Review*. doi:44.10.1016/j.dsr.2007.10.003
- Vargas-Espinosa, M.-L., Sanmarti-Garcia, G., Vazquez-Delgado, E., & Gay-Escoda, C. (2012). Antiepileptic drugs for the treatment of neuropathic pain: A systematic review. *Medicina oral, patologia oral y cirugia buccal*, 17(5), 786-793. doi:10.4317/medoral.1801
- Venugopal, K., & Swamy, M. (2005). Physiology of pain. *World Anesthesia tutorial of the week*, 69-71.
- Wang, S. (2019). Historical review: opiate addiction and opioid receptors. *Cell Transplantation*, 28(3), 233-238. doi:10.1177/0963689718811060
- Wang, S.-C., Chen, Y.-C., Lee, C.-H., & Cheng, C.-M. (2019). Opioid addiction, genetic susceptibility, and medical treatments: a review. *International Journal of Molecular Sciences*, 20, 4294. doi:10.3390/ijms20174294
- Wasserman, A. M. (2011). Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *American Academy of Family Physicians*, 84(11), 1245-1252.
- WHO. (2016, 4 8). *Headache Disorders*. Retrieved from World Health Organization: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>
- WHO. (n.d.). *WHO's cancer pain ladder for adults*. Retrieved from World Health Organization: <https://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>
- Wood, M. D., & Mackinnon, S. E. (2015). Pathways regulating modality-specific axonal regeneration in peripheral nerve. *Experimental Neurology*, 265, 171-175. doi:10.1016/j.expneurol.2015.02.001
- Woolf, C. J. (2011). Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, 152(Suppl 3), 2-15. doi:10.1016/j.pain.2010.09.030
- Wu, J. (2001). *Introduction to Neural Dynamics and Signal Transmission Delay*. Berlin; New York: De Gruyter.

- Xu, Q., & Yaksh, T. L. (2011). A brief comparison of the pathophysiology of inflammatory versus neuropathic pain. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 24(4), 400-407. doi:10.1097/ACO.0b013e32834871df
- Yagihashi, S., Mizukami, H., & Sugimoto, K. (2011). Mechanism of diabetic neuropathy: Where are we now and where to go? *Journal of Diabetes Investigation*, 2(1), 18-32. doi:10.1111/j.2040-1124.2010.00070.x
- Yam, M. F., Loh, Y. C., Tan, C. S., Adam, S. K., Manan, N. A., & Basir, R. (2018). General pathways of pain sensation and the major neurotransmitters involved in pain regulation. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(8), 2164. doi:10.3390/ijms19082164
- Zajackowska, R., Kocot-Kepska, M., Leppert, W., Wrosek, A., Mika, J., & Wordliczek, J. (2019). Mechanisms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *International Journal of Molecular Sciences*, 20, 1451. doi:10.3390/ijms20061451
- Zemirline, A. (2012). Modelling the cerebral cortex. In P. Amar, F. Képès, & V. Norris (Ed.), *Modelling Complex Biological Systems in the Context of Genomics*, (pp. 154-157). Evry.
- Zou, S., & Kumar, U. (2018). Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: signaling and function in the central nervous system. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(3), 833. doi:10.3390/ijms19030833
- Zuardi, A. W. (2006). History of cannabis as a medicine: a review. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 28(2), 153-157.
- Zychowska, M., Rojewska, E., Prewlocka, B., & Mika, J. (2013). Mechanisms and pharmacology of diabetic neuropathy - experimental and clinical studies. *Pharmacological Reports*, 65, 1601-1610.



2 Sketch Engine

- Abbal, M., Alric, L., Cantagrel, A. & Delisle, B. (septembre 2019). *Réaction inflammatoire : aspects biologiques et cliniques. Conduite à tenir*. <http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module8/item112/index11.htm>.
- Alfandari, D., Cousin, H., Gaultier, A. & Darribère, T. (1999). Les protéines de la famille ADAM : protéolyse, adhésion et signalisation. *M/S : médecine sciences*, 5(10), 1148-51. Paris. doi:10.4267/10608/1229.
- Beaulieu, P. & Ware, M. (2004). La recherche médicale sur le cannabis dans le traitement de la douleur au Canada : passé, présent et futur ? *Drogues, santé et société*, 2(2). doi:10.7202/008537ar
- Beloel, H. (2018). Anesthésie sans opiacés. *Anesthésie & Réanimation*, 4. doi:10.1016/j.anrea.2018.03.003.
- Berquin, A., Faymonville, M-E., Deseure, K., Van Liefferinge, A-S., Celentano, J., Crombez, G., Vlaeyen, J. & Hans, G. (2011). Prise en charge de la douleur chronique en Belgique : passé, présent et futur. ULiège, UIA, UCL, UG, KUL.
- Cécyre, B. (2013). *Caractérisation de l'anatomie et de la fonction du système endocannabinoïde dans la rétine adulte*. Mémoire. Ecole d'optométrie. Université de Montréal. <http://hdl.handle.net/1866/10567>.
- Desfossés, J. (2011). *Etude du système endocannabinoïde et ses implications dans la schizophrénie*. Mémoire en médecine. Université de Montréal.
- Desroches, J. & Beaulieu, P. (2008). Système cannabinoïde et douleur : quelle place en thérapeutique ? *Revue Médicale Suisse*, 14, 1505-1513.
- Ducobu, J. (2005). Le système endocannabinoïde et la régulation du métabolisme. *Journal de pharmacie de Belgique*, 60. 84-8.

- Ducobu, J. & Sternon, J. (2005). Le rimonabant (Acomplia®), inhibiteur spécifique du système endocannabinoïde. *Journal de pharmacie de Belgique*, 60. 89-91.
- Guindon, J. (2006). *Modulation du système endocannabinoïde dans des modèles de douleur inflammatoire et neuropathique*. Thèse en médecine. Université de Montréal.
- Jobidon, L. & Jutras-Aswad, D. (2018). Le cannabis et ses effets délétères : pour un débat plus nuancé. *Drogues, santé et société*, 16(1), 5-30. doi:10.7202/1044306ar.
- Jourdan, T. & Degrace, P. (2011). Système endocannabinoïde et physiopathologie de l'obésité : rôle des CB1R (périphériques) du tissu adipeux et du foie. *Obésité*, 6, 154-160. doi:10.1007/s11690-011-0283-8.
- Marret, E. & Bonnet, F. (2005). L'épargne morphinique a-t-elle un sens ? *Douleurs : évaluation, diagnostique, traitement*, 6(4,1), 225-230. doi:10.1016/S1624-5687(05)80263-X
- Mazzuca, M. (2007). *Canaux ioniques, douleur et analgésie – Effets analgésiques du blocage d'ASIC1a par la Psalmotoxine 1*. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Nice Sophia Antipolis.
- Pataky, Z., Bobbioni-Harsh, E., Carpentier, A. & Golay, A. (2013). Le système endocannabinoïde dans l'obésité. *Revue Médicale Suisse*, 9, 653-657.
- Scheen, A., Seutin, V. & Van Gaal, L.F. (2008). Le système endocannabinoïde dans le cerveau... et ailleurs. *Revue Médicale de Liège*, 63(5-6), 364-71.
- Steffens, S. & Mach, F. (2006). Vers un usage thérapeutique de ligands sélectifs du récepteur cannabinoïde 2 dans l'athérosclérose. *M/S : médecine sciences*, 22(1), 7-9. Paris.



3 Commentaires et glossaire

- Abegg, D. (2009). *Les thermo TRP : Des canaux ioniques sensibles à la température*. Faculté des sciences. Université de Genève.
- Balliu, C. (1995). Review of [Rouleau, Maruice (1994) : *La traduction médicale, une approche méthodologie*, Montréal, Linguattech, 326 p.]. *Meta*, 40(4), 656-658. doi:10.7202/001960ar.
- Balliu, C. (2005). La didactique de la traduction médicale, deux ou trois choses que je sais d'elle. *Meta*, 50(1), 67-77. doi:10.7202/010658ar.
- Bourin, M., Hascoet, M. & Jolliet, P. (2000). Que peut-on attendre de l'évaluation des pharmacodépendances chez l'animal ?. *La Lettre du Pharmacologue*, 14 (9-10), p.190-193.
- Brunette, L. (2007). Relecture-révision, compétences indispensables du traducteur spécialisé. In Lavault-Olléon, E. *Traduction spécialisée : pratiques, théories, formations*. Bern [etc.]: Lang.
- Cabanas, M. (2016). Modification des activités de réseaux in vivo chez un modèle murin de la maladie de Huntington. Neurosciences. Université de Bordeaux.
- Cabré, M.T. (1998). *La terminologie*. Ottawa : Presses de l'Université d'Ottawa et Paris : Armand Colin.
- Dubuc, R. (1978). *Manuel pratique de terminologie*. 3^e Ed. Linguattech.
- Durieux, C. (1990). La recherche documentaire en traduction technique : conditions nécessaires et suffisantes. *Meta*, 35(4), 669–675. doi:10.7202/002688ar
- Durieux, C. (2000). Traduction littéraire et traduction technique : même démarche. *Revue des lettres et de traductions*, 6, 13-25.

FDA. (s.d.) *Cesamet (Nabilone) : Capsules for Oral Administration*.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/018677s011lbl.pdf

Francoeur, A. & Brisebois, M. (2001). Ressources documentaires médicales sur Internet : quantité, diversité et qualité. *Meta*, 46(1), 128–144. doi:10.7202/002767ar

Gile, D. (2005). *La traduction. La comprendre, l'apprendre*. Presses Universitaires de France. doi:10.3917/puf.gile.2005.01.

Gross, G. & Mathieu-Colas, M. (2001). Description de la langue de la médecine. *Meta*, 46(1), 68–81. doi:10.7202/002976ar

GW Pharmaceuticals. (2012). *Sativex® mutual recognition procedure closes with recommendation for approval in ten European countries*.
<http://gwpharm.co.uk/about/news/sativexr-mutual-recognition-procedure-closes-recommendation-approval-ten-european>

Héon, H. (2005). Les modèles animaux de douleur. In Beaulieu, P. (2005). *Pharmacologie de la Douleur*. Les Presses de l'Université de Montréal, 283–323.

INSERM. (2001). *Cannabis: Quels effets sur le comportement et la santé?*. Rapport. Paris: Les éditions Inserm, XII – 429p. <http://hdl.handle.net/10608/171>

INSERM. (2012). Pharmacodépendance: mécanismes neurobiologiques. In *Médicaments psychotropes: consommations et pharmacodépendances*. Collection Expertise collective, Inserm, Paris. 271–299.

International Association for the Study of Pain (IASP). (2014). *Mécanismes de la douleur neuropathique*. 2014-2015 : Année mondiale contre la douleur

neuropathique. [https://s3.amazonaws.com/rdcms-iasp/files/production/public/AM/Images/GYAP/Neuropathic/Mechanisms%20of%20Neuropathic%20Pain_FR\(FR\).pdf](https://s3.amazonaws.com/rdcms-iasp/files/production/public/AM/Images/GYAP/Neuropathic/Mechanisms%20of%20Neuropathic%20Pain_FR(FR).pdf)

Jammal, A. (1999). Une méthodologie de la traduction médicale. *Meta*, 44(2), 217–237. doi:10.7202/003249ar

Kanyonga, P.M., Faouzi, M.Y.A., Zellou, A., Essassi, M.E. & Cherrah, Y. (2009). Evaluation de l'activité anxiolytique de la 4-phenyl-1,5-benzodiazepin-2-one. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 3(4): 646-652.

Le Bars, D., Pollin, B. & Plaghki, L. (2012). Quelle est la validité conceptuelle des tests et modèles animaux de douleurs ?. *Douleurs et Analgésie*, 25. doi:10.1007/s11724-012-0281-4.

Loyant, L. (2017). *Neurotoxicité développementale du chlorpyrifos via le système endocannabinoïde : effets comportementaux chez le rat*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse – ENVT, 112p.

Lundquist, L. (1990). *L'analyse textuelle : méthode, exercices*.

Maniez, F. (2001). La traduction du nom adjectival en anglais médical. *Meta*, 46(1), 56–67. doi:10.7202/003548ar

Nida, E.A. & Taber, C.R. (1969). *The theory and practice of translation*. Leiden: E.J. Brill.

Rouleau, M. (1995). La langue médicale : une langue de spécialité à emprunter le temps d'une traduction. *TTR*, 8(2), 29–49. doi:10.7202/037216ar

- Rouleau, M. (2011). *La traduction médicale : Une approche méthodique*. 2^e Ed. Linguattech. Montréal.
- Saï, P. & Gouin, E. (1997). Modèles animaux spontanés de diabète insulino-dépendant (diabète de type 1). *Veterinary Research*, 28(3), 223-229. Hal-00902475
- Sanofi. (2008). *Sanofi-aventis is complying with the EMEA's recommendation to temporarily suspend the marketing authorization of Acomplia® in obese and overweight patients*. Paris. <http://news.sanofi.us/press-releases?item=118279>
- Soubrier, J. (2011). Enseignement de la traduction médicale : entre considérations théoriques et modalités pratiques. *Equivalences*, 38(1-2). L'enseignement de la traduction, 135-163. doi:10.3406/equiv.2011.1364.
- Vandaele, S. (2001). Noyaux conceptuels et traduction médicale. *Meta*, 46(1), 16–21. doi:10.7202/004533ar
- Vinay, J-P. & Darbelnet, J. (1995). Comparative stylistics of French and English. A methodology for translation. J.C. Sager & M.-J. Hamel. John Benjamins Publishing Company, Amsterdam/Philadelphie.
- Yoda, L.A. (2005). Approches linguistiques et sociolinguistiques. *La traduction médicale du français vers le mooré et le bisa : Un cas de communication interculturelle au Burkina Faso*. Rijksuniversiteit Groningen, 103-120.

UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN
Faculté de philosophie, arts et lettres

Place Blaise Pascal, 1 bte L3.03.11, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgique | www.uclouvain.be/fial