

LE SYSTÈME ENDOCANNABINOÏDE DANS LE CERVEAU... ET AILLEURS

A.J. SCHEEN (1), V. SEUTIN (2), L.F. VAN GAAL (3)

RÉSUMÉ : Le système endocannabinoïde est un système complexe comprenant des ligands endogènes, des voies de synthèse et de transport, des récepteurs spécifiques (CB1 et CB2) et des enzymes de dégradation intra-cellulaire. Il est largement distribué dans le système nerveux central, mais aussi dans certains organes périphériques. Dans le cerveau, les endocannabinoïdes et les récepteurs CB1 sont quasi ubiquitaires et sont impliqués dans la plasticité synaptique : ils modulent, par une action rétrograde inhibitrice, les systèmes de neurotransmission classique impliquant les amines, l'acétylcholine ou les acides aminés. Ils joueraient un rôle dans la neuroprotection, mais aussi dans le contrôle de l'appétit et les phénomènes de dépendance, notamment. A la périphérie, ils sont présents (et surexprimés en cas d'obésité abdominale) dans différents organes impliqués dans le contrôle énergétique et dans les régulations métaboliques. Par ailleurs, il existe également des récepteurs CB2, certes moins nombreux dans le cerveau, mais qui joueraient un rôle dans le contrôle de la douleur et qui exerceraient aussi un rôle neuroprotecteur. Des agonistes, des antagonistes et des agonistes inverses sélectifs des récepteurs CB1 et CB2 sont actuellement développés et laissent entrevoir diverses perspectives thérapeutiques intéressantes. Le rimonabant, antagoniste des récepteurs CB1, vient d'être commercialisé pour le traitement du sujet obèse ou en surpoids à risque cardio-métabolique.

MOTS-CLÉS : *Système endocannabinoïde - Récepteurs CB1 - Récepteurs CB2 - Dépendance - Dépression - Douleur - Obésité*

INTRODUCTION

Le fonctionnement du cerveau est particulièrement complexe. De nombreux neuromédiateurs ont été identifiés parmi lesquels les amines sont connues depuis le plus longtemps. En effet, des déficits ou des excès en dopamine, en noradrénaline et/ou en 5-hydroxytryptamine (sérotonine) sont responsables de divers dysfonctionnements cérébraux et jouent un rôle essentiel dans de nombreuses maladies neuro-psychiatriques (Parkinson, schizophrénie, dépression, dépendance, etc). Ces amines représentent une cible idéale pour de nombreuses interventions pharmacologiques dont la plus connue est, sans doute, l'inhibition de leur recapture neuronale, mode d'action de la plupart des antidépresseurs (1). Un déficit en acétylcholine est également

ENDOCANNABINOID SYSTEM IN THE BRAIN... AND ELSEWHERE

SUMMARY : The endocannabinoid system is a complex system with endogenous ligands, synthesis and transport processes, specific receptors (CB1 and CB2) and intracellular degrading enzymes. It is widely distributed in the central nervous system, but also in peripheral organs. In the brain, endocannabinoids and CB1 receptors are almost ubiquitous and play a role in synaptic plasticity : they modulate, through an inhibitory retrograde action, the release of classical neurotransmitters such as amines, acetylcholine or amino acids. They may exert a neuroprotective effect, but are also involved in appetite and alcohol/drug dependence. At the periphery, they are present (and overexpressed in case of abdominal obesity) in various organs involved in energy control and metabolic regulation. Furthermore, CB2 receptors are also present in the brain, although less numerous than CB1 receptors. They could attenuate pain and also be neuroprotective. Selective agonists, antagonists and inverse agonists of CB1 and CB2 receptors are currently developed and open new interesting therapeutic perspectives. Rimonabant, a CB1 antagonist, has been recently launched for the treatment of obese or overweight patients at high cardio-metabolic risk.

KEYWORDS : *Endocannabinoid system - CB1 receptors - CB2 receptors - Dependence - Depression - Pain - Obesity*

impliqué dans certaines pathologies neuro-dégénératives, comme la maladie d'Alzheimer. Parmi les autres médiateurs, citons les acides aminés dont certains sont inhibiteurs (acide gamma-amino-butérique ou GABA) et d'autres excitateurs (acide glutamique), impliqués par exemple dans l'épilepsie. Il existe également de nombreux neuropeptides, dont le neuropeptide Y, qui joue un rôle important dans le contrôle de l'appétit, et les endorphines, bien connues pour leurs effets euphorisants et antalgiques. Le monoxyde d'azote (NO) est également un médiateur cérébral important, identifié plus récemment et dont le rôle exact, sans doute complexe, est moins bien connu.

Dans ce contexte, les endocannabinoïdes (ECBs) suscitent actuellement un grand intérêt suite à leur distribution cérébrale quasi ubiquitaire et leur biochimie et physiologie particulières, avec une production «à la demande» et une dégradation locale rapide (2, 3, 4). Il est maintenant acquis qu'ils jouent un rôle important dans la neuromodulation («plasticité synaptique») (5) et la neuroprotection (6). A ce titre, le système endocannabinoïde (SEC) pourrait être impliqué, peu ou prou, dans de nombreuses maladies ou dysfonctionnements neurologiques (7, 8). Il joue également un rôle essentiel dans le contrôle homéostatique et hédonique de l'appétit (9) ainsi

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Liège.

(2) Professeur, Université de Liège, Service de Pharmacologie, Centre de Recherches en Neurobiologie cellulaire et moléculaire (CNCM).

(3) Professeur, Université d'Anvers, Département de Diabétologie, Métabolisme et Nutrition clinique, Hôpital Universitaire d'Anvers.

que dans celui du bilan énergétique et ce, par des effets à la fois centraux et périphériques (10). Le rôle du SEC est particulièrement complexe puisque ce système est en communication et interagit avec d'autres systèmes de régulation comme le système opioïde, le système vanilloïde, la plupart des neurotransmetteurs et les neuropeptides (4, 5). Le SEC semble être très ancien d'un point de vue phylogénétique, puisqu'il est présent des invertébrés jusqu'aux vertébrés. Ce système physiologique aurait joué un rôle fondamental pour la survie de l'espèce, notamment dans les périodes où l'accès à la nourriture était très aléatoire, mais son hyperactivité pourrait s'avérer pathologique dans les conditions environnementales de pléthore alimentaire de notre époque (11). Ce système est d'autant plus attractif que l'on a identifié et cloné des récepteurs spécifiques (CB1 et CB2), offrant la possibilité d'interventions pharmacologiques ciblées par l'utilisation d'agonistes et d'antagonistes spécifiques, ce qui ouvre la voie à de prometteuses perspectives thérapeutiques (3, 12, 13).

Le but de cet article est de présenter une synthèse des principales connaissances à propos du SEC, notamment dans le système nerveux central. Nous décrirons également les perspectives thérapeutiques résultant de l'une ou l'autre interférence avec son fonctionnement, principalement grâce à l'utilisation d'agonistes et d'antagonistes de récepteurs spécifiques, surtout CB1 mais aussi CB2, largement disséminés dans le cerveau, et également dans divers organes et cellules périphériques.

HISTORIQUE DU SEC

La découverte du SEC est une histoire fascinante qui nous promène à travers les 5000 ans de l'histoire de la médecine. Les premières traces d'un usage médicinal des dérivés du cannabis sont retrouvées dans des textes chinois et égyptiens datés de plusieurs centaines d'années avant Jésus-Christ. Les phytocannabinoides sont utilisés depuis des millénaires pour traiter la douleur, les spasmes, les nausées, l'insomnie ou le manque d'appétit. Les différentes substances organiques composant le cannabis (marijuana) sont désignées sous le terme de cannabinoïdes.

En 1964, le cannabinoïde delta-9- tétrahydrocannabinol (THC) a été identifié en tant que principal composant actif de la marijuana (Tableau I). Il est assez vite postulé que les membranes de certaines cellules nerveuses du cerveau contiendraient des «récepteurs» protéiniques auxquels se lierait le THC, capable alors de provoquer

une série de réactions cellulaires reproduisant les effets centraux de la marijuana.

En 1990, un de ces récepteurs cannabinoïdes – le récepteur cannabinoïde de type 1 (connu sous le nom de récepteur CB1) – a été identifié pour la première fois chez des rongeurs et dans l'organisme humain (14). Ces récepteurs CB1 se trouvent dans la membrane des cellules du cerveau, dans la moelle épinière et, en moins grande quantité, dans le système nerveux périphérique (3). Il a fallu attendre près de 15 années pour que ces récepteurs CB1 soient également localisés en dehors du système nerveux, dans divers organes périphériques dont le tissu adipeux (surtout viscéral), le foie, l'intestin, le muscle squelettique et le pancréas (10, 15). Un autre type de récepteur, appelé CB2, a également été mis en évidence, essentiellement dans des cellules jouant un rôle dans l'immunité et, plus récemment, aussi dans le cerveau (16).

TABLEAU I. BREF HISTORIQUE DES DÉCOUVERTES CONCERNANT LE SYSTÈME ENDOCANNABINOÏDE

Année	Découverte
1964	Isolation du delta-9-tétrahydroxy cannabinol (THC) (principe actif du cannabis)
1988	Sites de liaison de haute affinité dans le cerveau pour le THC
1990-1993	Clonage des récepteurs CB1 (centraux) et CB2 (périphériques)
1992-1995	Identification de deux endocannabinoïdes (anandamide et 2-AG)
1994-1998	Rôle des endocannabinoïdes en tant que transmetteurs rétrogrades
1994	Premier antagoniste sélectif des récepteurs CB1 (rimonabant)
1999	Modèle de souris « knock-out » pour le récepteur CB1
2003	Effets métaboliques périphériques du blocage CB1
2004	Récepteurs CB2 dans les cellules neuronales et gliales
2005-2006	Publication des études cliniques «RIO» avec le rimonabant
2006-2007	Commercialisation du rimonabant (Acomplia®)
2007-2008	Développement d'autres antagonistes/agonistes/antagonistes inverses des récepteurs CB1 et CB2

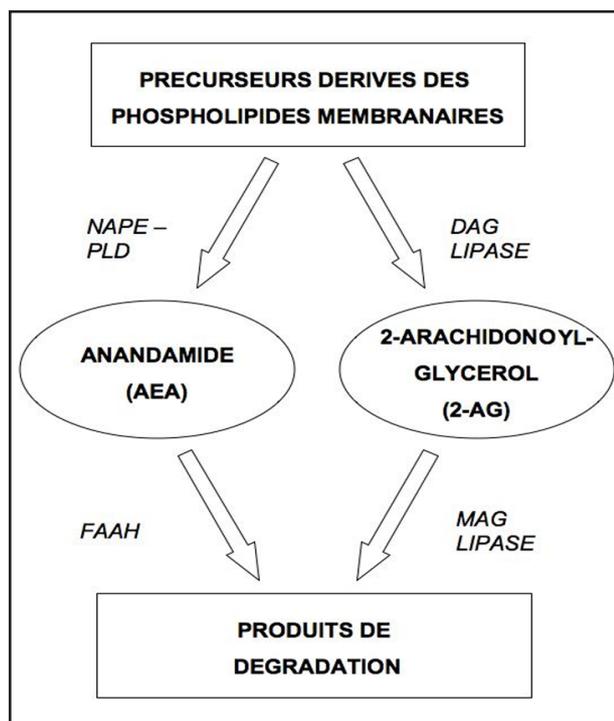


Figure 1. Illustration de la synthèse et de la dégradation des deux principaux endocannabinoïdes, l'anandamide (AEA) et le 2-arachidonoylglycerol (2-AG). Les deux enzymes intervenant dans la synthèse sont la NAPE-PLD (N-acyl-phosphatidyl ethanolamine phospholipase) et la DAG (diacylglycerol) lipase tandis que celles intervenant dans la dégradation sont la FAAH (fatty acid amide hydrolase) et la MAG (monoacylglycerol) lipase.

La découverte des récepteurs du THC a soulevé la question suivante : notre organisme produit-il des substances – endocannabinoïdes (ECBs) – qui se lient également aux récepteurs cannabinoïdes ? En 1992, un ECB a été identifié pour la première fois en tant que substance semblable à un acide gras. Les principaux ECBs incluent l'anandamide (AEA) (du mot sanskrit ananda, qui signifie «béatitude») et le 2-arachidonoyl glycérol (2-AG) (Fig. 1). Ils sont produits localement à partir de substrats lipidiques. Tout comme le THC, ces substances se lient aux récepteurs CB1 (et CB2) et les activent pour exercer divers effets physiologiques.

Le rôle des récepteurs CB1 a pu être remarquablement étudié chez l'animal grâce, d'abord, au recours à un antagoniste sélectif de ces récepteurs, le rimonabant synthétisé en 1994, puis, plus récemment, au développement d'un modèle de souris invalidée pour le gène du récepteur CB1. Ces expériences ont permis de différencier les effets centraux des effets périphériques des ECBs (10, 15). Finalement, le rimonabant a fait l'objet d'un important programme de développement clinique (RIO pour «Rimonabant In Obesity») qui a conduit à sa commercialisation en Europe à partir de 2006 (17-20). La physiologie et la pharmacologie des récepteurs CB2 sont

moins bien connues, même si des découvertes récentes suscitent beaucoup d'intérêt et ouvrent de nouvelles perspectives dans le traitement de la douleur, notamment (16, 21).

BIOCHIMIE DU SEC

Le SEC est composé de récepteurs spécifiques, d'ECBs et des systèmes de synthèse, transport et dégradation de ceux-ci (Fig. 1). Les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 appartiennent à la famille des récepteurs à 7 domaines transmembranaires et sont couplés à des protéines G. Le récepteur CB2 présente 44% d'homologie avec le CB1. Les ECBs agissent, via ces récepteurs spécifiques, principalement sur trois voies de signalisation intracellulaire : la modulation de l'adénylate cyclase, la modulation de la perméabilité de certains canaux ioniques (calciques et potassiques) et l'activation de la voie des protéine-kinases activées par des agents mitogènes (MAP kinases) (2, 3).

Les ECBs possèdent toutes les caractéristiques des neurotransmetteurs «classiques», à une exception près, leur mode de stockage et de libération. En effet, les neurotransmetteurs «classiques» sont synthétisés dans le cytoplasme des neurones, puis stockés dans des vésicules synaptiques à partir desquelles ils sont libérés par exocytose dans la fente synaptique (1). Par contre, les ECBs sont synthétisés (dans les neurones et les astrocytes) «à la demande», suite à l'hydrolyse de précurseurs lipidiques membranaires, dont l'acide arachidonique. De par leur nature lipidique, ils ne sont pas stockés dans des vésicules synaptiques, et diffusent librement après leur production pour se fixer sur des récepteurs spécifiques. On les qualifie de ce fait de neurotransmetteurs non conventionnels, au même titre que le NO. Les ECBs sont très rapidement métabolisés localement, en étant recaptés par les cellules et en subissant une hydrolyse intracellulaire par l'intermédiaire de deux enzymes, la «Fatty Acid Amide Hydroxylase» (FAAH) et la «MonoAcylGlycerol Lipase» (MAGL) (Fig. 1) (2, 3, 14).

PHYSIOLOGIE DU SEC DANS LA NEUROTRANSMISSION

L'activation des récepteurs CB1 pré-synaptiques par les ECBs, agissant comme messagers rétrogrades, est à l'origine d'une inhibition des canaux calciques et d'une ouverture des canaux potassiques (2, 5, 22). En conséquence, l'activation des récepteurs CB1 pré-synaptiques entraîne une diminution de l'activité neuronale

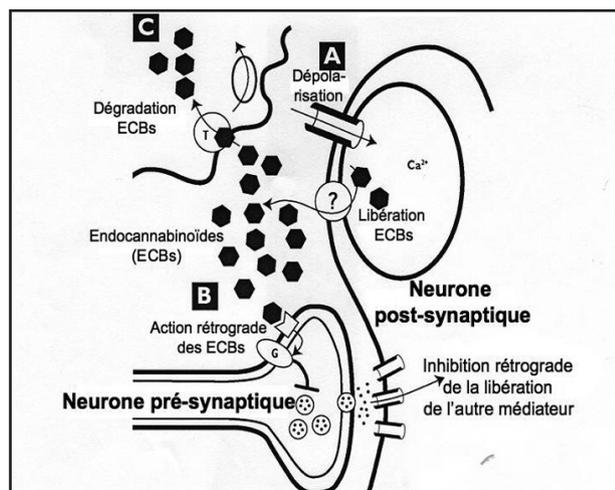


Figure 2. Illustration du rôle des endocannabinoïdes (ECBs) et des récepteurs CB1 dans la régulation synaptique rétrograde. (A) Excitation d'un neurone post-synaptique : dépolarisation, entrée de calcium et sortie d'endocannabinoïdes (ECBs) par un mécanisme restant mal connu (?). (B) Fixation des ECBs, via la protéine G (G), sur certains récepteurs présynaptiques de neurones aboutissant à une inhibition de la libération d'autres neurotransmetteurs (par exemple, le GABA). (C) Captation des ECs par des transporteurs (T) et dégradation par des enzymes spécifiques.

et de la libération de neurotransmetteurs se traduisant par une mise sous silence transitoire et réversible (absence d'effets neurotoxiques) des neurones et synapses exprimant ces récepteurs (Fig. 2).

Ainsi, les ECBs sont capables, du fait de leur mode de production «à la demande» et de leurs propriétés chimiques particulières, d'intervenir «à contre-courant» de la transmission synaptique pour moduler de manière transitoire ou durable la libération de neurotransmetteurs. Ce sont des messagers rétrogrades qui, en réponse à une dépolarisation postsynaptique, réduisent pendant quelques dizaines de secondes la libération de neurotransmetteurs («effets autocrines»). Mais, les ECBs diffusent au-delà des synapses à l'origine de leur production pour agir sur les synapses environnantes («effets paracrines»). Les ECBs représentent donc une nouvelle classe de messagers diffusibles impliqués dans les régulations à court et à long terme de la transmission synaptique («plasticité synaptique») (8).

Cependant, le fait que l'activation des récepteurs CB1 entraîne une inhibition de l'activité de neurones spécifiques ne signifie pas que les ECBs (ou les dérivés du cannabis) soient nécessairement «inhibiteurs» des fonctions cérébrales (23). En raison d'effets de circuits (notamment la «désinhibition» par laquelle les récepteurs CB1 peuvent activer un circuit par une action négative sur des voies inhibitrices), les ECBs peuvent *in fine* provoquer l'excitation de certaines populations neuronales ou noyaux cérébraux. Un exemple frappant de ces effets complexes

des dérivés du cannabis est l'activation des cellules dopaminergiques de la voie mésolimbique observée après administration de THC. Seule l'étude systématique de circuits synaptiques intégrés et la mesure des effets au niveau de structures cérébrales complètes permettra de déterminer les effets physiologiques des cannabinoïdes et d'en préciser ainsi le potentiel thérapeutique.

Le rôle physiologique du SEC, d'une façon générale, pourrait être de restaurer l'homéostasie locale des autres neuromédiateurs lorsque ceux-ci sont déréglés par des conditions aiguës de stress. Cependant, lorsque l'organisme est exposé à des situations de perturbations prolongées ou chroniques, le fonctionnement normal du SEC est lui-même perturbé, c'est-à-dire que la production et l'action des ECBs perdent leur spécificité dans le temps et dans l'espace. Les récepteurs aux ECBs deviennent hyperactivés ou sont activés dans des cellules où ils sont normalement quiescents. Ceci peut conduire à certaines pathologies, dont un exemple récemment bien étudié est la problématique de l'obésité abdominale (10, 15).

DISTRIBUTION DU SYSTÈME ENDOCANNABINOÏDE

Le SEC est distribué de façon ubiquitaire dans l'organisme, même si c'est dans le cerveau que ses composantes ont été identifiées pour la première fois (14).

RÉCEPTEURS CB1 DANS LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL ET PÉRIPHÉRIQUE

L'autoradiographie des ligands, les études d'hybridation *in situ* ainsi que celles d'immunohistochimie ont montré la présence de récepteurs CB1 dans des régions cérébrales, dont la fonction est associée à l'action pharmacologique des cannabinoïdes exogènes ou endogènes. Les troubles de la mémoire à court terme et les modifications de l'humeur sont des symptômes habituellement associés à l'inhalation de marijuana. Une forte densité de récepteurs CB1 a ainsi été trouvée dans l'hippocampe qui est une composante du cerveau essentielle au stockage des informations récentes. La grande expression du récepteur CB1 au niveau des ganglions de la base reflète les effets connus des cannabinoïdes tels que l'ataxie, l'akinésie, l'existence de mouvements involontaires et la perte de contrôle de la motricité volontaire. Une quantité modérée de récepteurs CB1 a été retrouvée au niveau de l'amygdale ainsi que dans le bulbe olfactif, le cortex cingulaire et le noyau accumbens. Une

proportion discrète de récepteurs CB1 a été également identifiée au niveau du thalamus, de l'hypothalamus et de l'area postrema. Ces localisations sont à mettre en relation avec les effets antiémétiques des cannabinoïdes et l'hypothermie induite par l'injection intracérébroventriculaire de THC. La présence de récepteurs CB1 dans le cervelet correspond aux effets des cannabinoïdes sur la coordination des fonctions motrices et de l'apprentissage moteur. De manière générale, la densité des récepteurs CB1 est faible dans la rétillée du tronc cérébral, expliquant ainsi l'absence de mortalité suite à une intoxication aiguë au cannabis. Au niveau de la moelle épinière, les récepteurs CB1 ont été retrouvés dans des zones reconnues pour leur importance dans le processus de nociception, en particulier la corne dorsale.

La concentration des récepteurs CB1 est beaucoup moins importante dans le système nerveux périphérique que dans le système nerveux central. Cependant, cela n'indique pas nécessairement que les récepteurs CB1 périphériques y sont négligeables dans la mesure où ils peuvent se retrouver en grande quantité dans les terminaisons nerveuses qui ne représentent qu'une part très relative de la masse tissulaire totale.

RÉCEPTEURS CB1 DANS D'AUTRES ORGANES

Le SEC est ubiquitaire. Depuis quelques années, il a été démontré que le SEC et les récepteurs CB1 sont également présents dans divers organes périphériques jouant un rôle clé dans la régulation du bilan énergétique et du métabolisme, en particulier le tissu adipeux (surtout intra-abdominal ou viscéral), le foie, le tractus digestif, le muscle squelettique et même le pancréas endocrine (10, 15, 24). Une hyperactivité du SEC a été bien démontrée en présence d'une obésité, notamment dans la graisse viscérale. Comme ces organes jouent un rôle majeur dans le métabolisme du glucose et qu'une diminution de la tolérance au glucose, voire un diabète de type 2 avéré, sont intimement associés à une augmentation de la masse grasse viscérale, le SEC doit être considéré comme un nouvel acteur important et une cible thérapeutique dans la régulation de la glycémie (24).

RÉCEPTEURS CB2 DANS LE CERVEAU

Alors que les récepteurs CB2 étaient considérés comme présents uniquement dans les cellules périphériques jouant un rôle dans l'immunité, des études récentes ont montré que des récepteurs CB2 étaient également présents dans le système nerveux central, dans des cellules

gliales ou neuronales (16). Ces récepteurs sont surexprimés dans certaines conditions pathologiques et il est actuellement postulé que les récepteurs CB2 pourraient avoir des fonctions importantes en atténuant les processus neuro-inflammatoires et en inhibant la survie de cellules anormales, par exemple celles de tumeurs gliales (16). Le concept de l'expression transitoire et sélective de récepteurs CB2 dans des zones pathologiques suscite un grand intérêt puisqu'il pourrait permettre une intervention thérapeutique par un agoniste avec des effets secondaires minimaux.

EFFETS DES ENDOCANNABINOÏDES

La localisation des ECBs dans le cerveau et les tissus périphériques de même que l'identification des mécanismes de leur synthèse, transport, libération ainsi que recapture et dégradation plaident pour leur intervention dans la régulation des activités biologiques par l'intermédiaire des récepteurs spécifiques CB1 et CB2. Notons cependant que certaines actions des ECBs ne sont pas bloquées par les antagonistes CB1 et CB2, ce qui suggère que d'autres cibles pourraient exister.

NEUROPROTECTION

Le SEC joue un rôle important de neuroprotection (6-8). Diverses études, *in vitro* et *in vivo*, ont montré que les ECBs sont capables de protéger les neurones contre diverses agressions, comme un épisode excitotoxique (excès de libération de glutamate), un traumatisme ou une ischémie. Les mécanismes précisément impliqués restent encore mal connus. Il est généralement accepté que les effets neuroprotecteurs médiés par les récepteurs CB1 sont liés à une augmentation du tonus GABA-ergique, une diminution de l'activité glutamergique ainsi qu'à une inhibition de la production de monoxyde d'azote et de TNF-alpha. Les effets neuroprotecteurs des cannabinoïdes sont plus évidents dans des modèles animaux que dans des cultures de cellules neuronales, ce qui suggère des actions multiples touchant non seulement les neurones proprement dits, mais aussi la glie et l'endothélium.

CONTRÔLE DE LA DOULEUR

Comme c'est le cas pour les opioïdes, les mécanismes possibles de l'antinociception par les cannabinoïdes se situent à la fois aux niveaux supraspinal, spinal et, de découverte plus récente, périphérique (25). Une controverse persiste quant à l'existence ou non d'un tonus

cannabinoïde endogène contre l'hyperalgie. Néanmoins, au vu de l'action anti-inflammatoire du cannabis et des cannabinoïdes synthétiques et compte tenu également de la présence des ECBs et des récepteurs cannabinoïdes au niveau d'organes impliqués dans la régulation du système immunitaire et de la transmission nerveuse, il est plausible d'attribuer un rôle anti-inflammatoire et antalgique au SEC. Une synergie a été démontrée entre l'analgésie via l'activation des récepteurs du SEC et l'analgésie par les opiacés (25). Divers travaux récents plaident pour une contribution des récepteurs CB1, mais aussi des récepteurs CB2 dans le cas des douleurs neuropathiques (21,25).

CONTRÔLE DE L'APPÉTIT

Les ECBs sont également impliqués dans la régulation du comportement alimentaire, tant dans ses aspects homéostatiques que hédoniques (9). Il a été montré que la leptine diminue, de façon tonique, la synthèse des ECBs dans l'hypothalamus (3, 10, 15). Les taux d'ECBs sont élevés en cas de faim et diminuent après le repas. Ces changements se produisent dans le tractus gastro-intestinal et dans l'hypothalamus latéral, une région bien spécifique du cerveau qui sert de régulateur du comportement alimentaire. Clairement, les ECBs régulent l'alimentation en provoquant la sensation de faim et en intensifiant la motivation à manger («système endostatique» selon Piazza et collaborateurs) (11). Cependant, l'activation du SEC conduit aussi à une surconsommation alimentaire lorsque la nourriture est disponible, indépendamment de la sensation de faim («système exostatique») (11). Cette activation contribue aussi au stockage excessif des ressources énergétiques, participant à un cercle vicieux conduisant et entretenant l'obésité et l'adiposité viscérale. Cette nouvelle systématisation des processus homéostatiques aide à mieux comprendre pourquoi le SEC joue un rôle défavorable dans notre société d'abondance actuelle alors qu'il s'est avéré très utile pour la survie de l'espèce lors des périodes de pénurie alimentaire (11).

RÔLE DANS LE PHÉNOMÈNE DE RÉCOMPENSE ET DANS LES DÉPENDANCES

Il est bien connu que la dopamine intervient dans les mécanismes de récompense et qu'une hyperactivité des systèmes dopaminergiques mésolimbiques contribue à induire et entretenir des phénomènes de dépendance, par exemple vis-à-vis de la nicotine ou de l'alcool (26). Il est établi que les ECBs activent les neurones dopa-

minergiques, via les récepteurs CB1. Le blocage du récepteur CB1 par le rimonabant réduit la dépendance à la nicotine. Cependant, cet effet n'est pas apparu spectaculaire dans les essais cliniques du programme STRATUS chez l'homme de telle sorte que la cessation tabagique n'est pas une indication officiellement reconnue pour cette molécule (27). Le rôle du SEC et l'intérêt éventuel d'un antagoniste sélectif des récepteurs CB1 dans d'autres phénomènes de dépendance, notamment l'alcoolisme, sont actuellement à l'étude (26).

PHARMACOLOGIE DU SYSTÈME ECs

Il existe théoriquement plusieurs approches pharmacologiques possibles pour interférer avec le SEC : en stimulant ou en bloquant la production et/ou le transport des ECBs, en modulant l'action des enzymes (FAAH, MAGL) intervenant dans leur métabolisme ou en utilisant des agonistes ou des antagonistes (ou encore des agonistes inverses) des récepteurs CB1 ou CB2 (Fig. 1) (2, 12, 13, 25). Cette dernière approche est la plus aboutie puisque certaines molécules sont en développement clinique ou même déjà disponibles en thérapeutique (rimonabant, Acomplia®). De nouvelles perspectives pourraient également s'ouvrir pour le traitement de diverses maladies neurologiques et/ou psychiatriques (7, 8, 23).

AGONISTES

Il y a eu un renouveau d'intérêt pour l'analgésie induite par les cannabinoïdes (28). Les agonistes des récepteurs cannabinoïdes possèdent une activité dans des modèles animaux de douleur aiguë et d'allodynie quand ils sont administrés par voie systémique ou intrathécale, mais aussi lorsqu'ils sont appliqués directement sur un tissu inflammatoire. Un des rôles physiologiques du SEC pourrait donc être de supprimer la douleur aiguë. Certaines données recueillies chez l'homme laissent penser que les cannabinoïdes sont efficaces contre les douleurs postopératoires, cancéreuses ainsi que les douleurs du membre fantôme. Il y a de plus en plus d'arguments en faveur d'une participation des récepteurs CB2 dans ces processus antalgiques, notamment dans les douleurs inflammatoires et neuropathiques (28). Aussi, plusieurs petites molécules exerçant une action agoniste spécifique des récepteurs CB2 sont actuellement à l'étude, avec l'espoir que l'une ou l'autre pourraient être utilisées comme nouveaux médicaments antalgiques, sans présenter les manifestations indésirables

classiquement observées avec les cannabinoïdes traditionnels (21).

ANTAGONISTES

Le rimonabant (Acomplia®) est le premier antagoniste sélectif des récepteurs CB1 du SEC à avoir été développé, étudié de façon exhaustive et finalement commercialisé (20). Il a déjà fait l'objet d'un article dans la rubrique «Le Médicament du mois» (18). Diverses études ont montré qu'à la dose de 20 mg par jour, le rimonabant favorise la perte pondérale et la diminution de la circonférence de la taille, qu'il exerce un effet positif sur la dyslipidémie athérogène (cholestérol HDL bas, triglycérides élevés, LDL petites et denses), qu'il améliore l'insulinorésistance et le contrôle glycémique et qu'il contribue à abaisser la pression artérielle et le taux de C-réactive protéine. La moitié des effets métaboliques principaux est attribuée à l'amaigrissement tandis que l'autre moitié résulte d'effets périphériques directs de la molécule sur divers tissus-cibles, dont le tissu adipeux abdominal (comme en témoigne l'élévation de l'adiponectine) (17, 19). L'étude STRADIVARIUS, publiée tout récemment, a confirmé les effets favorables du rimonabant 20 mg sur ces différents facteurs de risque cardio-métabolique (29). De plus, elle a montré une réduction significative du volume total de l'athérome coronaire évalué par ultra-sons intracoronaires (IVUS) après 18 mois de suivi chez des sujets coronariens avec obésité abdominale et syndrome métabolique et ce, en comparaison avec un placebo. Le rimonabant, à la posologie de 20 mg par jour, est actuellement indiqué, en association au régime et à l'exercice physique, dans le traitement du sujet obèse ou du sujet en surpoids avec facteur(s) de risque associé(s), tels que diabète de type 2 ou dyslipidémie (18, 24).

Les principales manifestations indésirables du rimonabant concernent les troubles psychologiques (humeur dépressive, anxiété), sans doute expliqués par les effets centraux du blocage des récepteurs CB1. Cette problématique a été confirmée dans l'étude STRADIVARIUS (29). Une méta-analyse des 4 grands essais cliniques du programme RIO a montré que les patients traités par rimonabant 20 mg ont 2,5 fois plus de risque d'arrêter le traitement pour troubles dépressifs et 3 fois plus de risque d'arrêter pour anxiété que ceux recevant le placebo (30). Le risque dépressif reste cependant faible en valeur absolue (2 %, *versus* 1 % sous placebo) chez les personnes sans antécédent de dépression, mais augmente à 19 % environ chez les personnes avec antécédents (*versus* 9 % environ sous placebo) (31). Dès lors, le rimonabant est contre-indiqué

en cas de dépression caractérisée et/ou chez les patients traités par antidépresseurs (18).

D'autres antagonistes ou agonistes inverses des récepteurs CB1 sont actuellement en voie de développement, dont le plus avancé est le taranabant (32). Les premiers résultats obtenus avec cette molécule confirment les effets favorables sur le poids et les troubles métaboliques déjà observés avec le rimonabant. Cependant, ils montrent aussi un risque accru de dépression, plaidant pour un effet de classe en relation avec le blocage des récepteurs CB1 par ce type de molécules.

CONCLUSION

Les progrès récents réalisés dans la compréhension des effets cellulaires et moléculaires des ECBs suggèrent que ces substances endogènes agissent de manière extrêmement fine sur de nombreuses voies de transduction du signal et de l'information. Les effets les plus connus dans le système nerveux central concernent la neurotransmission rétrograde et la plasticité synaptique exercées par les ECBs. Les effets peuvent être multiples puisque les ECBs sont susceptibles de diffuser et de moduler la libération de nombreux autres neuromédiateurs, aboutissant à la stimulation ou l'inhibition de la transmission nerveuse. Les champs d'application sont nombreux, en particulier dans le contrôle de la douleur et les phénomènes de dépendance.

Le rimonabant est le premier antagoniste spécifique des récepteurs CB1 à être commercialisé. Paradoxalement, tout du moins à première vue, les effets thérapeutiques attribués à ce médicament dans l'indication officiellement reconnue (obésité ou excès pondéral avec risque cardio-métabolique) résultent sans doute tout autant, voire davantage, de ses effets périphériques (effets métaboliques directs) que de ses effets centraux (effet anorexigène). Ainsi, les effets du rimonabant ciblant spécifiquement le système nerveux central, par exemple la facilitation du sevrage tabagique initialement espérée, se sont révélés quelque peu décevants. Il apparaît maintenant que les effets centraux sont plutôt responsables des manifestations indésirables (anxiété, dépression) décrites avec cette molécule. Peut-être y a-t-il un avenir pour des antagonistes CB1 ne passant pas la barrière hémato-méningée, mais actifs à la périphérie et donc utiles pour le traitement de certains troubles métaboliques. Le développement d'agents pharmacologiques agonistes et antagonistes (ou agonistes inverses) sélectifs des récepteurs CB1 ou CB2 concrétise le fait que le SEC est un formidable terrain de

recherche pour la découverte de nouvelles thérapeutiques, peut-être dans un proche avenir pour des dysfonctionnements ou des pathologies neuro-dégénératives du système nerveux central (7,8).

BIBLIOGRAPHIE

- Phan-Ba R, Scuvée-Moreau J, Seutin V.— Stratégies pharmacologiques de modulation de l'activité du système nerveux central. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 238-244.
- Piomelli D.— The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nat Rev Neurosci*, 2003, **4**, 873-884.
- Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L.— The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, **3**, 771-784.
- Alexander SPH, Kendall DA.— The complications of promiscuity: endocannabinoid action and metabolism. *Br J Pharmacol*, 2007, **152**, 602-623.
- Degroot A, Nomikos GG.— In vivo neurochemical effects induced by changes in endocannabinoid neurotransmission. *Curr Opin Pharmacol*, 2007, **7**, 62-68.
- van der Stelt M, Di Marzo V.— Cannabinoid receptors and their role in neuroprotection. *Neuromolecular Med*, 2005, **7**, 37-50.
- Alsasua del Valle A.— Implication of cannabinoids in neurological diseases. *Cell Mol Neurobiol*, 2006, **26**, 579-591.
- Bisogno T, Di Marzo V.— Short- and long-term plasticity of the endocannabinoid system in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacol Res*, 2007, **56**, 428-442.
- Harrold JA, Williams G.— The cannabinoid system: A role in both the homeostatic and hedonic control of eating? *Br J Nutr*, 2003, **90**, 729-734.
- Pagotto U, Marsicano G, Cota D, et al.— The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocr Rev*, 2006, **27**, 73-100.
- Piazza PV, Lafontan M, Girard J.— Integrated physiology and pathophysiology of CB1-mediated effects of the endocannabinoid system. *Diabetes Metab*, 2007, **33**, 97-107.
- Pacher P, Batkai S, Kunos G.— The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev*, 2006, **58**, 389-462.
- Muccioli GG.— Blocking the cannabinoid receptors: drug candidates and therapeutic promises. *Chem Biodivers*, 2007, **4**, 1805-1827.
- Howlett AC, Breivogel CS, Childers SR, et al.— Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. *Neuropharmacol*, 2004, **47** (Suppl 1), 345-358.
- Matias I, Di Marzo V.— Endocannabinoids and the control of energy balance. *Trends Endocrinol Metab*, 2007, **18**, 27-37.
- Fernández-Ruiz J, Romero J, Velasco G, et al.— Cannabinoid CB2 receptor: a new target for controlling neural cell survival? *Trends Pharmacol Sci*, 2007, **28**, 39-45.
- Scheen AJ, Van Gaal LF.— Effets cardio-métaboliques du rimonabant chez le sujet obèse ou en surpoids avec dyslipidémie ou diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 81-85.
- Scheen AJ, Van Gaal LF.— Rimonabant (Acomplia®): Premier antagoniste des récepteurs CB1 du système endocannabinoïde. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 50-55.
- Van Gaal LF, Pi-Sunyer X, Després JP, et al.— Efficacy and safety of rimonabant for improvement of multiple cardiometabolic risk factors in overweight/obese patients: pooled 1-year data from the RIO program. *Diabetes Care*, 2008, **31** (Suppl. 2), S229-S240.
- Xie S, Furjanic MA, Ferrara JJ, et al.— The endocannabinoid system and rimonabant : a new drug with a novel mechanism of action involving cannabinoid CB1 receptor antagonism – or inverse agonism – as potential obesity treatment and other therapeutic use. *J Clin Pharm Ther*, 2007, **32**, 209-231.
- Whiteside GT, Lee GP, Valenzano KJ.— The role of the cannabinoid CB2 receptor in pain transmission and therapeutic potential of small molecule CB2 receptor agonists. *Curr Med Chem*, 2007, **14**, 917-936.
- Hashimoto-dani Y, Ohno-Shosaku T, Kano M.— Endocannabinoids and synaptic function in the CNS. *The Neuroscientist*, 2007, **13**, 127-137.
- Di Marzo V.— New therapeutic tools from endocannabinoids : “boosters” or curbers” ? *Nat Rev Drug Discov*, 2008, in press.
- Scheen AJ.— Endocannabinoid system, a new target for the management of type 2 diabetes. *Curr Protein Pept Sci*, 2008, in press.
- Hohmann AG, Suplita RL 2nd.— Endocannabinoid mechanisms of pain modulation. *AAPS J*, 2006, **8**, 693-708.
- Basavarajappa BS.— The endocannabinoid signalling system : a potential target for next-generation therapeutics for alcoholism. *Mini Rev Med Chem*, 2007, **7**, 769-779.
- Cahill K, Ussher M.— Cannabinoid type 1 receptor antagonists (rimonabant) for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, **3**, CD005353.
- Guindon J, Hohmann AG.— Cannabinoid CB2 receptors: a therapeutic target for the treatment of inflammatory and neuropathic pain. *Br J Pharmacol*, 2008, **153**, 319-334.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al.— Effect of rimonabant on progression of atherosclerosis in patients with abdominal obesity and coronary artery disease. The STRADIVARIUS randomized controlled trial. *JAMA*, 2008, **299**, 1547-1560.
- Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, et al.— Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant : a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 2007, **370**, 1706-1713.
- Scheen AJ, Van Gaal L.F.— Rimonabant in overweight obese patients (letter to the *British Medical Journal*). <http://bmj.com/cgi/eletters/335/7631/1194#1181857>, 29 Nov 2007
- Addy C, Wright H, Van Laere K, et al.— The acyclic CB1R inverse agonist taranabant mediates weight loss by increasing energy expenditure and decreasing caloric intake. *Cell Metab*, 2008, **7**, 68-78.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.