

# Le système endocannabinoïde et la régulation du métabolisme

## *The endocannabinoid system and the regulation of the metabolism*

**J. Ducobu**

Service de Médecine, C.H.U. Tivoli, La Louvière, U.L.B.

### RESUME

*Le système endocannabinoïde est un système ubiquitaire qui module de nombreuses fonctions physiologiques.*

*Les endocannabinoïdes sont des dérivés d'acides gras polyinsaturés qui agissent sur des récepteurs appelés CB1 et CB2. Ils sont produits seulement quand et où c'est nécessaire, pour rétablir les équilibres perturbés. Ils agissent localement et sont immédiatement métabolisés après leur action.*

*Une suractivation du système endocannabinoïde s'observe dans l'obésité, conduisant d'une part dans l'hypothalamus à une stimulation des mécanismes de l'appétit et d'autre part au niveau des adipocytes à une augmentation de l'insulino-résistance avec notamment une diminution de l'adiponectine. La nicotine stimule aussi le système endocannabinoïde.*

*L'inhibition du système endocannabinoïde par un inhibiteur sélectif des récepteurs CB1 (le rimonabant) réduit l'appétit et le poids dans les expériences animales, tout en accroissant l'insulinosensibilité et l'adiponectine. De plus, le rimonabant réduit la dépendance à la nicotine. Les résultats d'études cliniques chez l'homme sont encourageants.*

*Rev Med Brux 2005 ; 26 : 159-64*

### ABSTRACT

*The endocannabinoid system modulates many physiological functions by acting on receptors CB1 and CB2. The endocannabinoids are produced only when and where they are needed. They act locally and are immediately metabolised after their action.*

*Overactivation of the endocannabinoid system is observed in obesity, with stimulation of the appetite in the hypothalamus and fat accumulation in the adipocytes with increase of insulin resistance and decrease of adiponectin.*

*Nicotine use overactivates also the endocannabinoid system.*

*CB1 blockade by a specific inhibitor (rimonabant) decreases food intake and weight in animal studies and increases adiponectin and insulin sensitivity.*

*Moreover, rimonabant decreases tobacco dependence.*

*Clinical studies with rimonabant are encouraging.*

*Rev Med Brux 2005 ; 26 : 159-64*

*Key words : endocannabinoids, rimonabant, obesity, appetite regulation, adiponectin*

### INTRODUCTION

L'usage de préparations à base de cannabis est connu depuis l'Antiquité. Déjà en 2.500 avant J.C., les Chinois l'utilisaient pour traiter les crampes et les douleurs rhumatismales. Mais, dans les années 60, le cannabis, extrait des feuilles de marijuana, a connu un développement extraordinaire en tant que drogue à usage récréationnel.

La formule du principe actif du cannabis, le delta 9 tétrahydrocannabinol (THC), a été identifiée en 1964<sup>1,2</sup>.

Le cannabis a aussi été prescrit comme anti-émétique et pour stimuler l'appétit chez les patients cancéreux ou atteints du SIDA, bien avant que son mode d'action précis ne soit découvert.

## BIOCHIMIE

Deux récepteurs au cannabis (CB1 et CB2) ont été identifiés au début des années 90<sup>3</sup>. Par la suite, les ligands endogènes pour ces récepteurs CB1 et CB2, appelés les endocannabinoïdes, ont été isolés en 1995<sup>4</sup>.

- Tous les endocannabinoïdes identifiés sont des dérivés (amides, esters et éthers) d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne, en particulier de l'acide arachidonique (Figure 1). Leur structure chimique diffère totalement de celle du THC<sup>4</sup>. Les endocannabinoïdes les mieux étudiés sont l'anandamide (N-arachidonoyléthanolamine) et le 2 arachidonoylglycérol (2-AG). Les endocannabinoïdes sont synthétisés par remodelage des phospholipides membranaires, suivi par l'hydrolyse enzymatique des précurseurs lipidiques spécifiques<sup>4</sup>. Les endocannabinoïdes ne sont pas stockés dans les neurones avant leur libération mais sont libérés à la demande, immédiatement après leur synthèse *de novo*.

La biosynthèse des endocannabinoïdes se fait surtout au niveau post-synaptique (Figure 2). La synthèse de 2-AG est favorisée par la phospholipase C (PLC) et par la diacylglycérol lipase (DAGL) située sur la partie interne des membranes, tandis que la synthèse de l'anandamide implique des enzymes cytosoliques (NAT et NADE – PLD).

Par ailleurs, la destruction de l'anandamide se fait par la fatty acid amide hydrolase (FAAH), située aussi dans les neurones post-synaptiques, tandis que la 2-AG est détruite par le monoacylglycérol lipase (MAGL) localisée dans les neurones présynaptiques. Les niveaux de base des endocannabinoïdes sont à peine détectables puisqu'ils sont produits seulement quand et où c'est nécessaire et aussitôt inactivés par les enzymes hydrolytiques.

C'est pourquoi la stimulation des CB1 récepteurs est de courte durée, limitée à ces cellules ou à ces tissus qui viennent d'être l'objet d'un stress ou d'une lésion et habituellement, cette stimulation se termine dès que l'organisme a récupéré de cet état de déséquilibre transitoire. Cette protection cependant est rendue incomplète par la dégradation rapide des endocannabinoïdes *in vivo*. Une approche thérapeutique possible serait de retarder l'inactivation des endocannabinoïdes, quand elles ont été produites avec une fonction protectrice, comme par exemple dans certaines maladies neurologiques ou cardiovasculaires.

- Les récepteurs des cannabinoïdes (CB1 et CB2) sont couplés à une protéine G qui inhibe l'activité adénylate cyclase (Figure 3). Les récepteurs CB1 inhibent les canaux calciques voltages dépendants et stimulent les canaux potassiques.

La distribution des récepteurs CB1 et CB2 est différente selon les organes<sup>5</sup>.

- a) Les récepteurs CB1 sont très abondants dans le système nerveux central (ganglions de la base, cervelet, hippocampe, cortex, etc.) et dans le système nerveux périphérique.

Cependant, on les trouve aussi dans de nom-



Figure 1 : Structure des 2 endocannabinoïdes principaux (d'après Di Marzo *et al*<sup>4</sup>).

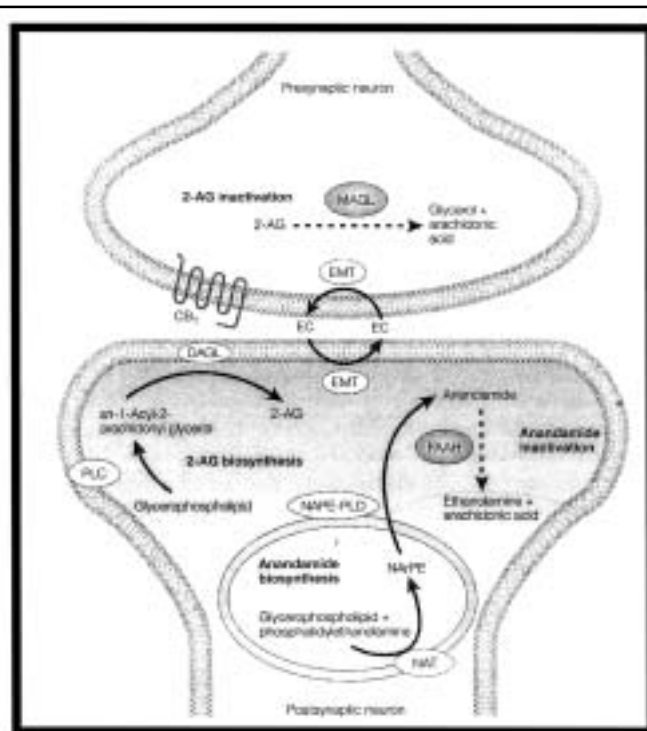


Figure 2 : Voies anaboliques et cataboliques des endocannabinoïdes (d'après Di Marzo *et al*<sup>4</sup>).

ECs : endocannabinoïdes ; 2-AG : 2-arachidonoylglycérol ; PLC : phospholipases C ; DAGLs : sn-1 selective diacylglycerol lipases ; MAGL : monoacylglycerol lipase ; NAT : N-acyltransferase ; FAAH : fatty acid amide hydrolase ; EMT : endocannabinoid membrane transporter.

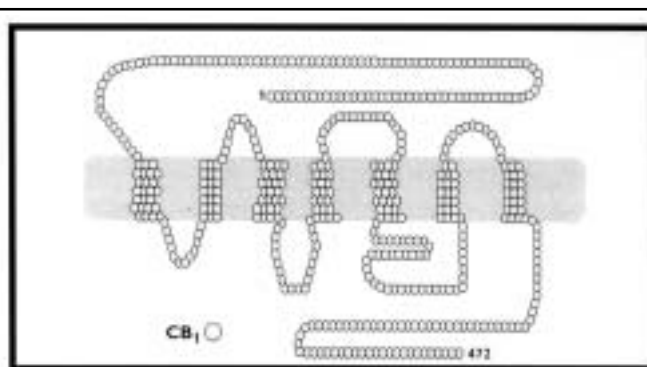


Figure 3 : Structure du récepteur aux cannabinoïdes (CB1) (d'après Pertwee<sup>5</sup>).

breux autres organes périphériques comme le tissu adipeux, le tube digestif, les voies aériennes, les organes sexuels, le système cardiovasculaire, etc.

Dans le système nerveux central, la stimulation du récepteur CB1 par ses agonistes, conduit

surtout à l'inhibition de la libération des neurotransmetteurs par les neurones centraux et périphériques<sup>6,7</sup>.

Dans le système nerveux central, les récepteurs CB1 sont localisés principalement dans les terminaisons axonales. La stimulation de ces récepteurs par des endocannabinoïdes conduit à l'inhibition de la libération de neurotransmetteurs. Les récepteurs CB1, exprimés dans les circuits cérébraux, modulent la libération de la dopamine induite par le THC, les opioïdes ou la nicotine<sup>8</sup>. Ils pourraient ainsi jouer un rôle important dans l'addiction à ces diverses drogues.

L'implication des endocannabinoïdes dans la régulation des fonctions cognitives et des systèmes émotionnels, notamment à travers les circuits neuronaux du cortex, de l'hippocampe et de l'amygdale, ainsi que du système mésolimbique est probablement très importante<sup>9</sup>. Les récepteurs CB1 et les endocannabinoïdes présents dans les ganglions de la base et dans le cervelet interviennent dans la modulation du mouvement et du contrôle de la posture<sup>10</sup>. Par ailleurs, les récepteurs CB1 régulent également la perception de la douleur, ainsi que l'intégration cérébrale des fonctions cardiovasculaires, gastro-intestinales et respiratoires. De plus, leurs effets sur la libération des peptides et des hormones hypothalamiques pourraient intervenir de manière cruciale dans la modulation de la prise de nourriture, ainsi que dans la régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

b) Par contre, les récepteurs CB2 sont situés principalement dans les cellules immunitaires. L'importance physiologique du récepteur CB2 ainsi que son implication possible dans les processus inflammatoires et dans la douleur chronique sont en cours d'étude<sup>4</sup>.

c) Des données récentes suggèrent l'existence d'un troisième récepteur sensible aux cannabinoïdes, couplé aussi à une protéine G, qui serait responsable de l'inhibition de la transmission glutaminergique, mais ce récepteur n'a pas encore été identifié.

## PHYSIOPATHOLOGIE

De nombreuses pathologies pourraient être dues à une stimulation excessive de la synthèse des endocannabinoïdes ou à une diminution de leur dégradation, provoquant une hyperactivation permanente des récepteurs CB<sup>4</sup>.

Est-ce que les concentrations des endocannabinoïdes sont modifiées ? Dans quelles maladies ?

Est-ce que ceci peut expliquer les symptômes et la progression de ces affections ?

Est-ce que le soulagement observé après la prise de cannabis résulte d'une correction d'un taux altéré des endocannabinoïdes dans ces diverses maladies ?

## Maladies cardiovasculaires

Des taux élevés d'endocannabinoïdes ont été observés dans le sang des rats durant des chocs hémorragiques et des chocs septiques ainsi que dans l'infarctus du myocarde induit expérimentalement<sup>12</sup>.

## Maladies gastro-intestinales

La concentration d'anandamide est élevée dans des modèles de maladies intestinales chez la souris comme les inflammations intestinales ou dans des diarrhées induites par les toxines du choléra<sup>4</sup>.

## Maladies cancéreuses

Les endocannabinoïdes sont accrus dans certains cancers, chez l'animal comme chez l'homme (cancer digestif, cancer du sein, lymphome, etc.). Ces observations et la découverte que la stimulation des récepteurs CB1 et CB2 cause le blocage de la prolifération de cellules cancéreuses suggèrent que les endocannabinoïdes pourraient représenter une réponse adaptative, destinée à contrecarrer la croissance des cellules néoplasiques<sup>4</sup>.

## Maladies du système nerveux

Dans les maladies neurologiques et psychiatriques, les endocannabinoïdes sont sélectivement et transitoirement élevés dans des zones spécifiques du système nerveux central<sup>10</sup>.

L'anandamide est accru dans les cas d'AVC hémisphériques. Le taux des endocannabinoïdes est également élevé dans des modèles de maladies neurodégénératives (par exemple dans l'hippocampe de rats atteints des formes de maladie d'Alzheimer) ou dans des ganglions de la base lors de maladies de Parkinson. L'élévation des endocannabinoïdes est supposée contrecarrer l'inflammation locale et les lésions cellulaires observées dans la sclérose en plaques ou la chorée de Huntington<sup>13</sup>.

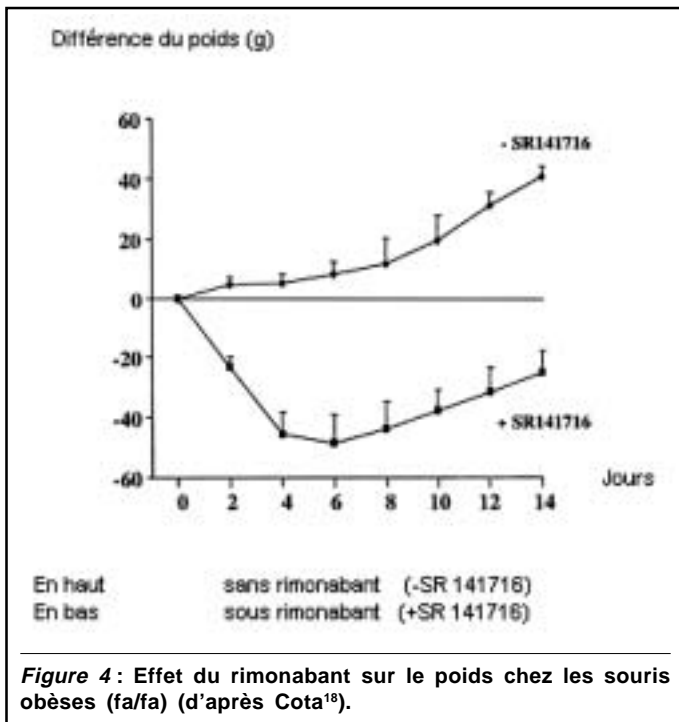
## Obésité et diabète

### *Rôle du système nerveux central*

Le système endocannabinoïde présent dans le cerveau est impliqué dans le contrôle de la balance énergétique.

Dans le système nerveux, les récepteurs CB1 sont nécessaires pour induire la prise de nourriture. Quand ils sont activés, ils stimulent la libération des médiateurs orexigènes et anorexigènes, ainsi que la libération de dopamine au niveau du *nucleus accumbens* ou d'autres neuromédiateurs dans les noyaux de la base<sup>14</sup>.

Le système endocannabinoïde est hyperactif dans l'hypothalamus des modèles animaux d'obésité génétique, mais aussi chez l'homme en excès pondéral. De



plus, des stimuli externes comme la prise régulière de nicotine stimulent en permanence le système endocannabinoïde.

Le SR 141716 ou rimonabant, antagoniste sélectif des récepteurs CB1, est abondamment utilisé pour investiguer le rôle précis des récepteurs CB1 dans la régulation de l'appétit<sup>15</sup>. Le SR 141716, antagonise l'hyperphagie induite par l'anandamide chez la souris et atténue sélectivement la consommation de nourriture et de boissons chez le rat obèse. Il entraîne rapidement une baisse de poids (Figure 4).

Par contre, les souris CB1 (- / -), c'est-à-dire avec une complète délétion des récepteurs CB1 sont insensibles au traitement par le rimonabant<sup>16</sup>.

Ces résultats confirment que la stimulation des récepteurs CB1 est une composante essentielle dans le développement de l'obésité et que ces récepteurs avec leurs ligands endogènes sont impliqués de manière cruciale dans le contrôle de l'alimentation.

La localisation principale des récepteurs CB1 dans le cerveau, et en particulier au niveau de l'hypothalamus, apporte une lumière complémentaire sur les mécanismes du contrôle de l'appétit. Les endocannabinoïdes sont impliqués dans différentes structures hypothalamiques, paraventriculaires, proches des cellules riches en neuropeptides comme le neuropeptide Y ou la proopiomélanocortine qui sont les voies neuronales véhiculant les réponses intégrées de l'appétit. De plus, les endocannabinoïdes peuvent également être des partenaires dans les circuits neuronaux régulés par la leptine<sup>17</sup>.

Ces résultats indiquent que le système endocannabinoïde est un régulateur essentiel de l'homéostasie énergétique via la régulation des stimuli

orexigéniques centraux. Ces résultats suggèrent aussi que le blocage du système des cannabinoïdes pourrait altérer la valeur de plaisir des aliments et ainsi réduire l'appétit. Comme la majorité des cas d'obésité humaine est en partie liée à la difficulté de réguler la prise face à la grande disponibilité de nourritures agréables, le rimonabant pourrait fournir une voie intéressante et nouvelle dans le traitement de ce problème majeur de santé publique.

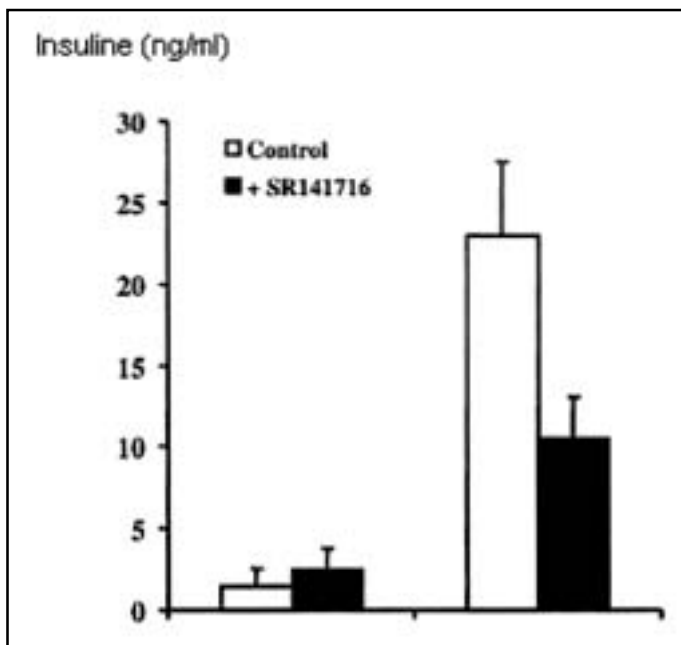
Le blocage des récepteurs CB1 par le rimonabant diminue ainsi l'effet hédonique de l'alcool et des opiacés chez l'animal. De même, le rimonabant est efficace pour réduire, chez le rat, la recherche de nicotine. Ces observations ont été validées récemment chez l'homme. L'ensemble de ces faits apporte une nouvelle approche pour les patients souffrant de dépendance à diverses drogues (opiacés, tabac et alcool)<sup>9</sup>.

#### Rôle des adipocytes

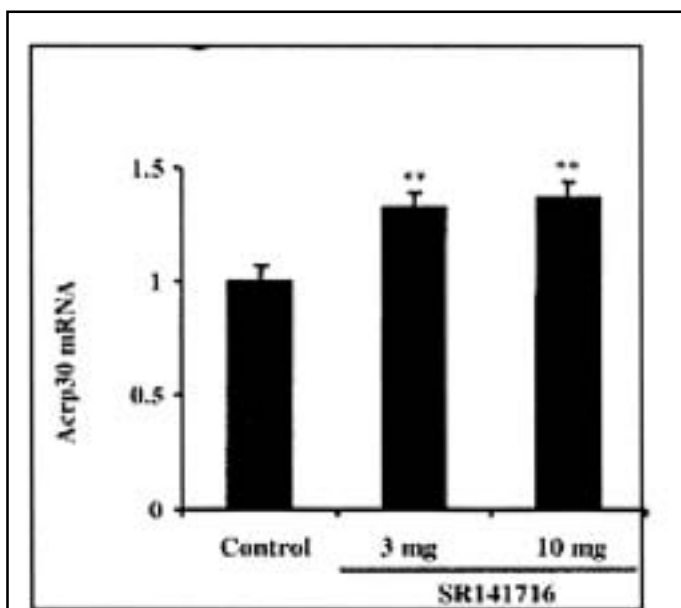
Les souris CB1 (- / -) sont maigres en raison de la réduction de leur appétit tout au long de leur vie<sup>18</sup>. Cependant, plusieurs arguments suggèrent que les phénomènes métaboliques périphériques interviennent aussi dans le maintien de leur poids faible. Le tissu adipeux contient également des récepteurs CB1 qui sont activés sous l'action des endocannabinoïdes. La lipogenèse est stimulée par les endocannabinoïdes chez les souris CB1 (+ / +), mais pas chez les souris CB1 (- / -)<sup>18</sup>. L'inhibition prolongée par le rimonabant entraîne une réduction marquée et soutenue de l'adiposité chez les souris obèse CB1 (+ / +).

L'hyperglycémie et la résistance à l'insuline sont fréquemment observées dans l'obésité humaine et le syndrome métabolique. Ces caractéristiques sont également retrouvées dans les modèles animaux. Dans les modèles murins, le rimonabant corrige non seulement le poids, mais également l'hyperglycémie, ainsi que l'insulinorésistance, en réduisant partiellement le taux d'insuline (Figure 5). Puisque la sensibilité à l'insuline est en corrélation négative avec le degré d'adiposité, la perte de poids induite par le rimonabant pourrait contribuer à améliorer l'homéostasie du glucose. Le rimonabant réduit la concentration d'acides gras libres, ce qui entraîne une augmentation de l'insulinosensibilité<sup>18</sup>. Un effet direct sur la sécrétion de l'insuline n'est pas impossible, mais d'autres voies viennent d'être explorées.

M. Bensaïd a montré récemment les effets du rimonabant sur les concentrations d'adiponectine<sup>19</sup>. Le tissu adipeux, glande endocrine, qui produit différentes substances physiologiquement actives comme la leptine, le TNF $\alpha$  et l'adiponectine, joue un rôle important dans le métabolisme de l'obésité. L'adiponectine induit une augmentation de l'oxydation des acides gras libres, une réduction de l'hyperglycémie, une diminution de l'hyperinsulinisme et une augmentation de l'insulinosensibilité. Les taux d'adiponectine sont diminués chez les patients obèses.



**Figure 5 :** Régulation de l'hyperinsulinémie par le rimonabant (SR 141716) (d'après Cota<sup>18</sup>).  
A gauche : chez des souris minces ; à droite : chez des souris obèses (fa/fa). Les colonnes blanches représentent les contrôles ; les colonnes noires représentent les animaux traités par SR 141716.



**Figure 6 :** Evolution du RNA messager de l'adiponectine (Acrp30 mRNA) après rimonabant (SR141716) (d'après Bensaïd<sup>19</sup>).

Le rimonabant accroît l'expression du RNA messager de l'adiponectine dans le tissu adipeux des rats obèses, proportionnellement à la dose (Figure 6). Le taux de stimulation atteint est comparable à celui observé chez les rats minces. Au contraire, le rimonabant n'a pas d'effet chez les rats non obèses, ni chez les souris CB1 (- / -)<sup>16</sup>. Ces résultats démontrent que le rimonabant régule l'expression de l'adiponectine dans les adipocytes par un mécanisme médié par CB1. Cette augmentation pourrait être une conséquence de l'effet antilipogénique du rimonabant.

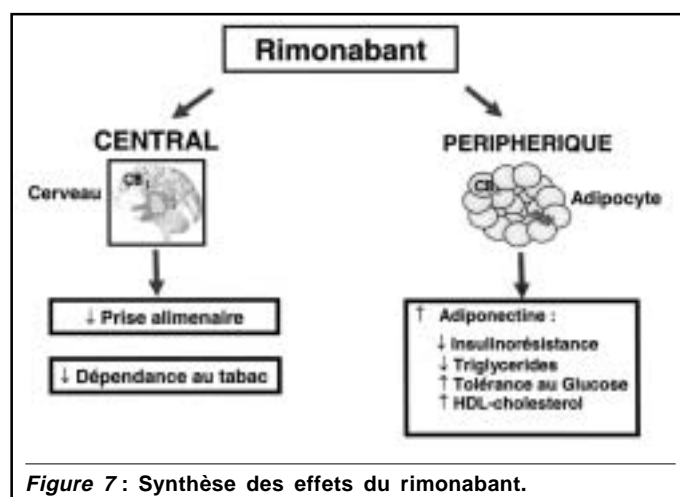
Le rimonabant induit donc une perte de poids en deux phases :

- La première phase est principalement due à une réduction de la prise alimentaire durant les premiers jours du traitement, médiée par la régulation de l'expression et de la libération des neuropeptides hypothalamiques<sup>14</sup>.
- La seconde phase est indépendante de la prise alimentaire. Tout au long du traitement, le rimonabant induit une perte de poids qui se maintient alors que la prise alimentaire est retournée à un niveau comparable à celui des rats non obèses. Ceci suggère donc une régulation métabolique périphérique, par exemple par la stimulation de l'adiponectine<sup>19</sup>.

## CONCLUSION

Le système endocannabinoïde est suractivé chez l'obèse et chez le fumeur. Un véritable cercle vicieux s'installe. L'excès de nourriture (et notamment de nourriture agréable), ainsi que les stimuli externes (notamment la consommation de nicotine) stimulent le système endocannabinoïde. D'une part, dans le cerveau, l'hypothalamus et le noyau *accubens* stimulés par les endocannabinoïdes augmentent l'appétit et en particulier l'envie de manger et de fumer en accroissant la dépendance au tabac. D'autre part en périphérie, l'hyperactivité du système endocannabinoïde dans le tissu adipeux favorise l'insulinorésistance, la dyslipidémie et la baisse de l'adiponectine.

Par contre, le blocage des récepteurs CB1, principalement situés dans le système nerveux central, par un antagoniste spécifique réduit la prise alimentaire et contrôle la dépendance au tabac, tandis que sur les adipocytes, ce blocage accroît l'adiponectine, ce qui augmente l'oxydation des acides gras libres, réduit leur concentration et entraîne une augmentation de la sensibilité à l'insuline (Figure 7).



**Figure 7 :** Synthèse des effets du rimonabant.

Des études de phase III ont été réalisées avec le rimonabant dans l'obésité et dans la dépendance au tabac<sup>20</sup>. Leurs résultats sont encourageants, mais ils seront développés dans un prochain article.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Gaoni Y, Mechoulam R : Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc* 1964 ; 86 : 1646-7
2. Devane WA *et al* : Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1962 ; 258 : 1946-9
3. Sugiura T *et al* : 2-Arachidonoylglycerol : a possible endogenous cannabinoid receptor. *Science* 1992 ; 258 : 1950-3
4. Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L : The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat Rev Drug Discov* 2004 ; 3 : 771-84
5. Pertwee R : Pharmacology of cannabinoid CB and CB2 receptors. *Pharmacol Ther* 1997 ; 74 : 129-80
6. Di Marzo V, Fontana A, Cadas H *et al* : Formation and inactivation of endogenous cannabinoid anandamide in central neurons. *Nature* 1994 ; 372 : 686-91
7. Bisogno T, Howell F, Williams G *et al* : Cloning of the first sn1-DAG lipases points to the spatial and temporal regulation of endocannabinoid signaling in the brain. *J Cell Biol* 2003 ; 163 : 463-8
8. Le Foll B, Goldberg SR : Cannabinoid CB1 receptor antagonists as promising new medications for drug dependence. *J Pharmacol Exp Ther* 2005 ; 312 : 875-83
9. Marsicano G, Goodenough S, Monory K *et al* : CB<sub>1</sub> cannabinoid receptors and on-demand defense against excitotoxicity. *Science* 2003 ; 302 : 84-8
10. Chevaleyre V, Castillo PE : Heterosynaptic LTD of hippocampal GABAergic synapses : a novel role of endocannabinoids in regulating excitability. *Neuron* 2003 ; 38 : 461-72
11. Hajos N, Ledent C, Freund TF : Novel cannabinoid-sensitive receptor mediates inhibition of glutamatergic synaptic transmission in the hippocampus. *Neuroscience* 2001 ; 106 : 1-4
12. Wagner JA, Varga K, Ellis EF *et al* : Activation of peripheral CB<sub>1</sub> cannabinoid receptors in haemorrhagic shock. *Nature* 1997 ; 390 : 518-21
13. Baker D, Pryce G, Croxford JL *et al* : Endocannabinoids control spasticity in a multiple sclerosis model. *FASEB J* 2001 ; 15 : 300-2
14. Horvath TL : Endocannabinoids and the regulation of body fat : the smoke is clearing. *J Clin Invest* 2003 ; 1129 : 323-6
15. Rinaldi-Carmona M, Barth F, Heaulne M *et al* : SR141716A, a potent and selective antagonist of the brain cannabinoid receptor. *FEBS Lett* 1994 ; 350 : 240-4
16. Ravinet Trillou C, Amone M, Delgorge C *et al* : Anti-obesity effect of SR141716, a CB<sub>1</sub> receptor antagonist, in diet-induced obese mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003 ; 284 : R345-R53.
17. Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L *et al* : Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature* 2001 ; 410 : 822-5
18. Cota D, Marsicano G, Tschöp M *et al* : The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest* 2003 ; 112 : 423-31
19. Bensaid M, Gary-Bobo M, Esclangon A *et al* : The cannabinoid CB<sub>1</sub> receptor antagonist SR141716 increases Acp3600 mRNA expression in adipose tissue of obese fa/fa rats and in cultured adipocyte cells. *Mol Pharmacol* 2003 ; 63 : 908-14
20. Van Gaal L, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rössner S : Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients : 1-year experience from the RIO-Europe Study. *Lancet* 2005 ; 365 : 1389-97

### Correspondance et tirés à part :

J. DUCOBU  
C.H.U. Tivoli  
Service de Médecine  
Avenue Max Buset 34  
7100 La Louvière

Travail reçu le 7 février 2005 ; accepté dans sa version définitive le 31 mai 2005.