

Info en bref

# Le système des endocannabinoïdes : un nouvel acteur dans l'axe cerveau-intestin-tissu adipeux

**Ester Fride**

Collège universitaire de Judée-Samarie, départements des sciences du comportement et de la biologie moléculaire, Ariel, Israël

## Résumé

Le « système des récepteurs aux endocannabinoïdes (ECB) », dit système ECBR, composé de récepteurs spécifiques et de plusieurs ligands endogènes, est impliqué dans divers mécanismes physiologiques, comme l'immunité, l'inflammation, la neurotoxicité et le traumatisme neurologique, l'épilepsie, la dépression et le stress, l'appétit, la prise de nourriture et l'homéostasie énergétique, la régulation cardiovasculaire, la reproduction ainsi que le remodelage osseux. Le cerveau et le système gastro-intestinal interagissent de façon bidirectionnelle dans la régulation des processus de la digestion, de l'ingestion et de l'équilibre énergétique, d'où le terme « axe cerveau-intestin ». Le stress émotionnel et le centre de récompense situé dans le cerveau ont un effet modulateur sur l'axe cerveau-intestin. De par leur présence dans le cerveau, dans les tissus gastro-intestinaux et adipeux, et de par leur implication dans la gestion des émotions et du stress, les récepteurs aux endocannabinoïdes jouent un rôle majeur dans la prise de nourriture, la digestion, et la régulation de la masse grasseuse ainsi que dans la fonction endocrine du tissu adipeux. Les récepteurs aux cannabinoïdes et les endocannabinoïdes étant présents à un stade précoce du développement embryonnaire ainsi que dans le lait maternel, le système ECBR apparaît comme un élément essentiel dans l'ingestion de lait chez le nouveau-né.

On en conclut que : (i) le système ECBR est un important médiateur entre le cerveau et l'appareil digestif ; (ii) le rôle essentiel joué par le système ECBR dans l'initiation alimentaire du nouveau-né est à l'origine de sa fonction de régulateur de la transformation des aliments chez l'adulte ; (iii) la grande influence du système ECBR sur l'appareil digestif en fait une cible idéale pour le développement de traitements visant à soigner des pathologies, telles que les maladies inflammatoires intestinales, les syndromes du côlon irritable, les ulcères gastriques, les nausées, l'obésité, l'anorexie et le retard de croissance.

**Mots-clés** : CB1, CB2, développement, alimentation, appétit, tractus gastro-intestinal (tractus GI), tissu adipeux

Cet article peut être téléchargé, imprimé et distribué gratuitement pour toute utilisation non commerciale, à condition de citer correctement le texte original (voir les informations relatives aux droits d'auteur ci-après) disponible en ligne sur [www.cannabis-med.org](http://www.cannabis-med.org).

**Adresse de l'auteur** : Ester Fride, [fride@yosh.ac.il](mailto:fride@yosh.ac.il)

## Introduction : le « système de régulation alimentaire »

L'appétit, la faim et la satiété sont des sensations régulés par un certain nombre de signaux hormonaux émis depuis le système nerveux central (SNC) et le tractus GI [1, 2]. On ne peut séparer les signaux pour l'appétit, la faim et la satiété qui servent tous de régulateur de la prise de nourriture, des mécanismes de digestion dans le tractus GI et des sécrétions du tissu

adipeux, telles que l'hormone leptine. Dans cette étude, nous considérerons donc que la régulation de la prise de nourriture, de l'appétit et du système cerveau-intestin-tissu adipeux forme un seul et unique système qui régule aussi bien l'ingestion que la digestion. Nous l'appellerons le « système de régulation alimentaire ».

L'abondance d'interactions bidirectionnelles entre le cerveau et le réseau local de neurones (le système nerveux entérique - SNE) situé dans l'appareil digestif

(axe cerveau-intestin) a fait l'objet de nombreuses études.

Ainsi, par exemple, il a été démontré que le stress psychologique affecte certaines activités de l'intestin, comme la sécrétion et la motilité [3]. À l'inverse, grâce à l'utilisation de techniques d'imagerie du cerveau comme l'IRM fonctionnel (fMRI) ou la tomographie par émission de positrons (TEP), il a été démontré que des sensations au niveau des intestins, provoquées par la stimulation de l'œsophage, de l'estomac ou du rectum entraînent l'activation de centres situés dans la partie supérieure du cerveau, notamment dans le cortex somatosensoriel, le thalamus et le cortex préfrontal [3]. L'ingestion et la digestion sont régulées par un grand nombre d'hormones, issues du cerveau, du tractus GI et du tissu adipeux, qui agissent comme un réseau de signaux d'influence mutuelle. Parmi les principales hormones, on trouve la leptine (du tissu adipeux), la cholécystokinine (CCK), le peptide tyrosine (PYY) et l'orexine A et B [2, 4-6].

### Stress émotionnel et système de récompense

Il est intéressant de noter que les principales hormones (comme l'hormone corticolibérine (CRH)) et les structures cérébrales impliquées dans la modulation des réactions aux émotions et au stress (comme l'hypothalamus et l'amygdale) modulent considérablement l'activité du tractus gastro-intestinal pour ce qui est notamment de la motilité et de la vidange gastrique [1]. Inversement, les hormones associées à l'activité gastro-intestinale telles que le peptide de type gastrine (GRP) et la ghréline, influent sur les processus émotionnels [7, 8].

Il apparaît également que les mêmes neuropeptides et transmetteurs (dont des opioïdes et la dopamine), reconnus pour leur rôle de régulateur de l'appétit et de la satiété [9], influencent aussi les mécanismes de récompense dans le cerveau (par exemple, la satisfaction après des stimuli naturels comme la nourriture, l'activité sexuelle ou des stimuli artificiels comme les drogues à usage récréatif). Ainsi cette base commune entre ingestion et sensation de satisfaction et/ou de récompense expliquerait fort probablement la notion de récompense associée à la prise de nourriture.

### Le système ECBR et la régulation des processus digestifs

Composé de récepteurs aux cannabinoïdes (CB1 et CB2) et leurs ligands endogènes, d'endocannabinoïdes (principalement l'anandamide et le 2-arachidonoylglycérol (2-AG)) et leurs enzymes de synthèse ainsi que de dégradations, et de supposés transporteurs de recapture [4, 10, 11], le système ECBR est totalement opérationnel tant dans les systèmes nerveux et gastro-intestinal que dans les cellules graisseuses [12, 13].

### Le système nerveux

Des composants du système ECBR sont présents dans la majorité des structures du cerveau [4, 14], dont une

des voies nerveuses impliquées dans le transport de la dopamine, le « système mésolimbique » [10]. Comme décrit plus haut, la valeur stimulante et qui procure du plaisir attribuée à la prise de nourriture est vraisemblablement régulée par le système de récompense. Il n'est donc pas surprenant de constater une consommation excessive de nourriture (hyperphagie) lorsqu'on administre l'endocannabinoïde 2-AG directement au système de récompense [15]. De telles découvertes indiquent que le système ECBR influe sur la consommation de nourriture par le biais de la valeur de récompense attribuée à celle-ci [10].

Le rôle du système ECBR dans la capacité à gérer le stress a été étudié au moyen de techniques comportementales et biochimiques [16-18]. Comme mentionné plus haut, le stress a un énorme impact sur l'alimentation et la digestion. Par conséquent, on pourrait s'attendre à ce que le système ECBR, de par son influence sur les systèmes physiologiques responsables de la gestion du stress, ait aussi une incidence partielle sur la régulation alimentaire.

Au-delà de l'influence du système ECBR sur l'alimentation, l'appétit et la digestion par le biais des systèmes régulateurs de stress et de récompense, les cannabinoïdes ont un impact sur l'alimentation et la digestion dans la mesure où ils interagissent avec certaines autres hormones de la régulation alimentaire, dont l'hormone ghréline qui stimule (orexigénique) [19] et l'hormone leptine qui réduit l'appétit [20].

Dans les parties inférieures du cerveau (le rhombencéphale), on trouve de petites structures (l'area postrema, le noyau du tractus solitaire et le noyau moteur dorsal du nerf vague) qui forment le complexe vagal dorsal, régulent les nausées et les vomissements et commandent les muscles de l'œsophage. Des tests ont révélé la présence de récepteurs CB1 et, plus récemment, de récepteurs CB2 dans cette zone d'où sont contrôlés, sur le plan fonctionnel, les nausées, les vomissements [21-23], l'inhibition de la motilité gastrique [24] et de la sécrétion d'acides gastriques [21]. On peut à présent comprendre comment les cannabinoïdes, dont le THC issu de la plante (dronabinol) ou le nabilone synthétique, produisent un effet antiémétique, comme on a pu le voir lorsqu'ils ont été administrés à des patients en chimiothérapie.

Les récepteurs CB1 sont également présents en périphérie du nerf vague et aux extrémités du nerf afférent situé dans les intestins. Lorsqu'ils sont activés, ces récepteurs influencent la perception du cerveau concernant l'activité intestinale [21, 22], participant ainsi au retour d'informations depuis l'intestin jusqu'au cerveau.

Il est intéressant de constater que l'activation de récepteurs CB1 et CB2 présents dans la salive de rats a entraîné une réduction de l'activité sécrétoire. [25]. Il semblerait alors que les récepteurs CB jouent un rôle dans la régulation de la digestion, et ce dès la première étape du processus digestif.

### Le tractus gastro-intestinal

Les récepteurs CB1 sont situés dans la partie inférieure du sphincter de l'œsophage (LOS : lower oesophageal sphincter) [21]. En activant les ligands, les récepteurs aux cannabinoïdes ( $\Delta^9$ -THC, WIN 55,212-2) ont inhibé le relâchement de ce muscle chez des furets et des chiens, empêchant ainsi le reflux gastro-œsophagien acide [22, 26]. Cela laisse suggérer que les médicaments à base de cannabinoïdes pourraient constituer des traitements efficaces contre le reflux gastro-œsophagien acide.

Les récepteurs CB1 sont présents le long du tractus gastro-intestinal [27, 28], bien que leur concentration la plus forte se situe au niveau du côlon (partie supérieure du gros intestin) et de l'estomac [29, 30]. Quelques-uns des récepteurs CB1 ont été découverts dans les mêmes cellules nerveuses que celles qui sécrètent les hormones responsables de l'appétit et de la digestion, à savoir les peptides vaso-intestinaux et les neuropeptides Y (VIP et NPY) [31], ce qui laisse sous-entendre que les endocannabinoïdes s'associent à ces hormones pour réguler le tractus gastro-intestinal.

Ainsi l'omniprésence du système ECBR dans l'appareil digestif étaye la thèse selon laquelle les endocannabinoïdes et leurs récepteurs jouent un rôle considérable dans de nombreuses fonctions clés de la digestion. Des tests ont effectivement mis en évidence l'impact du système ECBR sur l'activité sécrétoire et la motilité de l'intestin [27] : il empêche l'inhibition de la vidange gastrique [32], de la motilité intestinale et du transit des aliments dans les intestins [33-35]. Des essais supplémentaires en modèle animal de la colite (souris) ont démontré que le système ECBR jouait aussi un rôle protecteur du système gastro-intestinal contre les inflammations [36].

Le fait que les récepteurs CB2 puissent intervenir dans l'activité gastro-intestinale n'a été admis de manière générale que tout récemment. Suite à un précédent rapport sur les effets de l'agoniste sélectif des CB2, le HU-308, sur la défécation chez les souris [37], une série de contre-analyses niant le rôle des récepteurs CB2 dans les fonctions gastro-intestinales [27, 28, 38] ont vu le jour. Néanmoins, la présence de récepteurs CB2 dans l'estomac [30] et dans les intestins [39] est à présent avérée. Plus de précisions à ce sujet sont nécessaires, mais cela n'empêche pas que l'annexe au rapport de Mathison et al. ait été judicieusement intitulée : « Cannabinoïdes et motilité intestinale : bienvenue au récepteur CB2 » [38].

Certains essais ont révélé la présence d'endocannabinoïdes, d'enzymes de dégradation et de transporteurs de capture [33, 40, 41] dans le tractus GI ; par ailleurs, on y trouve une concentration en endocannabinoïdes bien plus élevée que dans le cerveau [33, 42] agissant sur le plan physiologique [40]. Ce fut la découverte de l'inhibition de la défécation chez des souris induite par l'anandamide qui, pour la première fois, a révélé l'influence des endocannabinoïdes sur le fonctionnement des intestins [43]. Le système ECBR apparaît donc comme un élément capital du tractus GI

**Tableau 1:** Les différents niveaux de régulation alimentaire par le système ECBR

Sites concernés	Effets	Références
SNC-prosencéphale dont l'hypothalamus	Effet de récompense/ stress sur la prise de nourriture et la digestion Effet orexigénique	[10, 15,19]
SNC- rhombencéphale	Sécrétion gastrique et motilité/sécrétion intestinales réduites Effet antiémétique	[21, 23, 24, 34, 65, 66, 80]
Bouche	Diminution de la salivation	[25]
Muscle du sphincter inférieur de l'œsophage	Relâchement	[21, 22, 26]
Estomac	Sécrétion gastrique et motilité réduites	[21, 24]
Tractus intestinal	Sécrétion gastrique et motilité réduites	[33-35, 53]
Tissu adipeux (adipocytes)	Amélioration de la lipogenèse	[51]

jouant très probablement un rôle majeur dans la digestion.

### Le tissu adipeux

Di Marzo, Kunos et al. ont été les premiers à mettre en évidence un lien entre la leptine, hormone issue du tissu graisseux qui pénètre le cerveau pour freiner la prise de nourriture, et le système ECBR [44]. Ainsi, lorsqu'on injecte de la leptine à des rats, on note une baisse de la concentration en endocannabinoïdes anandamide et 2-AG [20] qui, eux, stimulent l'appétit et la prise de nourriture. En revanche, des mutations spécifiques opérées sur des rats et des souris obèses à cause d'un système leptinique défaillant ont révélé des taux élevés d'endocannabinoïdes [20], ce qui explique la prise de nourriture excessive. Par ailleurs, on a découvert que la leptine accroît l'activité de l'enzyme de dégradation de l'endocannabinoïde, le FAAH (hydrolase amide des acides gras), en régulant à la hausse l'expression du gène FAAH au niveau du gène promoteur [45], ce qui explique le mécanisme sous-jacent de l'équilibre négatif entre leptines et endocannabinoïdes mentionné précédemment [20]. On a également détecté la présence de récepteurs CB1 dans des tissus adipeux animaux [46-48] et, tout récemment, découvert que tous les composants du système ECBR (récepteurs CB1 et CB2, anandamides et 2-AG, enzymes de synthèse et de dégradation) sont présents dans les cellules adipeuses humaines [13, 49]. On soulignera aussi le dérèglement des récepteurs CB1 chez les individus souffrant d'obésité abdominale [47].

En conclusion à ce paragraphe, on pourrait affirmer que le système digestif est affecté à tous les niveaux au

système ECBR. En sus des organes dont il est question ici, et au-delà de notre cadre d'étude, d'autres organes comme le foie [50] et le pancréas [51] pourraient également être impliqués dans ce réseau complexe. On remarquera l'équilibre constant qui caractérise l'influence du système ECBR sur l'ingestion, la digestion et les vomissements (voir Tableau 1). Ainsi les (endo)cannabinoïdes permettent de réduire la motilité intestinale et gastrique, la sécrétion d'acides gastriques, les vomissements ainsi que les nausées, et sont anti-diarrhéiques et stimulent l'appétit. À l'inverse, les agents bloquant les récepteurs CB1 (antagonistes) entraînent les vomissements, l'anorexie et augmentent la motilité. Tout cela fait du système ECBR une cible hautement appropriée pour un traitement polyvalent des troubles liés à la digestion et à l'appétit, comme le syndrome du côlon irritable et la cachexie/anorexie, au moyen des agents qui activent le système ECBR, [21] ou comme l'obésité/syndrome métabolique, au travers des inhibiteurs du système ECBR [52].

### Le système ECBR dans le cadre de troubles physiopathologiques et psychosomatiques de l'ingestion et de la digestion

Comme décrit précédemment, on note une forte présence du système ECBR dans le cerveau, le tractus GI et le tissu adipeux. Le système ECBR est, tout particulièrement à cause de son implication dans la gestion des émotions, un excellent candidat pour le développement de nouvelles approches thérapeutiques en tant que facteur sous-jacent dans la pathologie des troubles psychosomatiques affectant le système digestif.

**Le syndrome du côlon irritable.** Il existe des preuves solides de réduction de la motilité intestinale induite par des endocannabinoïdes [40, 43, 53, 54] au moyen des récepteurs CB1 [33] et CB2 [39, 43, 55]. C'est pourquoi l'exploitation de cette propriété du système ECBR est prévue dans le cadre du syndrome du côlon irritable, souvent caractérisé par une motilité et une contractilité accrues de l'intestin [40, 41].

**Les maladies inflammatoires intestinales.** Les maladies inflammatoires intestinales, y compris la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse, sont le résultat de processus inflammatoires intestinaux, caractérisés par des ulcères, des diarrhées saignantes, des nausées et la perte d'appétit [41]. Comme mentionnée plus haut, l'importance des récepteurs CB1 dans la protection de l'organisme contre les inflammations du système GI a été démontrée dans le cadre d'une étude avec des animaux chez qui l'on a provoqué une colite [36]. Dans un modèle animal de la maladie de Crohn, on a noté un effet bénéfique de ralentissement de la motilité intestinale induite par les endocannabinoïdes [33, 34]. Cet effet a été vraisemblablement généré par les récepteurs CB de l'intestin (et non via le cerveau). Un traitement à base de cannabinoïdes se révèle donc prometteur là où l'approche psychologique n'offre pas les résultats souhaités.

**Le reflux gastro-œsophagien (RGO).** À l'origine de cette maladie se trouve une défaillance du muscle du sphincter inférieur de l'œsophage, entraînant un reflux gastrique avec les principales symptômes qui sont des brûlures d'estomac et des régurgitations acides [41, 56]. L'influence du stress, de l'anxiété et de la dépression dans le cas de cette maladie a été démontrée [56-58]. Des traitements à base de cannabinoïdes visant les récepteurs cannabinoïdes du cerveau ou la régulation du système nerveux périphérique pourraient être développés. En effet, il a été démontré que les agonistes des récepteurs CB1 ont permis le relâchement du sphincter œsophagien chez des chiens et des furets ; ces effets ont été générés par des récepteurs aux cannabinoïdes situés aussi bien à la périphérie qu'au centre du nerf vague [22, 26, 27].

**La diarrhée sécrétoire.** La diarrhée sécrétoire est caractérisée par une quantité de selles plus volumineuse et plus liquide que la normale due à l'absorption excessive d'eau et/ou d'électrolytes ainsi qu'à un dérèglement de la motilité de l'intestin [59, 60]. Le stress psychologique peut favoriser la diarrhée sécrétoire. Cela se produit probablement lorsque le stress provoque l'activation des récepteurs aux hormones corticolibérines (CRH1) [60]. Plusieurs études ont démontré le rôle du système ECBR dans ce processus. Ainsi la stimulation du système ECBR a permis de réduire l'accumulation de fluide intestinal. À l'inverse, les bloqueurs des récepteurs CB1 associés à l'antagoniste rimonabant entraînent une augmentation de l'accumulation d'eau dans les intestins [27]. Face à de telles observations, on peut en déduire que les endocannabinoïdes permettent une régulation tonique de l'activité sécrétoire de l'intestin, qui peut être régulée à la hausse ou à la baisse en fonction de l'environnement (psycho)physiologique. En outre, vu que l'activation des récepteurs aux cannabinoïdes CB1 a réduit l'accumulation de fluide dans l'intestin grêle chez les rats, un traitement à base de cannabinoïdes peut s'avérer efficace en cas de diarrhée [61].

**L'ulcère gastrique.** Le stress psychologique est reconnu comme étant à l'origine de la formation d'ulcères gastriques. La capacité des cannabinoïdes à limiter les sécrétions gastriques et la formation d'ulcères a été observée depuis plusieurs années déjà. Il a été constaté que les cannabinoïdes réduisent la formation d'ulcères causés par le stress [62]. Ce résultat a pu être obtenu grâce à l'activation directe des récepteurs aux cannabinoïdes dans l'estomac, ou en limitant la réaction au stress [30] dans le système nerveux central [63], ou par les deux moyens.

**Les vomissements.** Les effets antiémétiques des (endo)cannabinoïdes, tels qu'ils sont décrits plus haut, ont été largement démontrés. Un certain nombre de médicaments à base de  $\Delta^9$ -THC (dronabinol) ou de substances analogues (le nabilone synthétique) sont disponibles de manière ciblée pour une utilisation clinique par voie orale [27, 41, 64, 65]. Les effets antiémétiques sont générés par les récepteurs CB1 et CB2

situés sur les nerfs vagues gastriques, ou par l'intermédiaire des structures inférieures du cerveau du complexe vagal dorsal [27, 66]. Au total, un grand nombre de chercheurs sont d'avis que les médicaments à base de cannabinoïdes, tout particulièrement ceux sans effets secondaires notables, devraient être utilisés comme antiémétiques chez des patients souffrant de cancer ou du SIDA qui suivent une chimiothérapie. Les cannabinoïdes peuvent être particulièrement efficaces pour combattre les nausées et vomissements d'anticipation [67]. Puisque l'area postrema possède des récepteurs situés à l'extérieur du cerveau, les cannabinoïdes qui se lient de manière sélective aux récepteurs CB1 et qui ne sont pas actifs au sein du SNC devraient tout particulièrement convenir [68, 69].

### La consommation de lait chez le nouveau-né

Bien qu'étant sans doute l'un des principaux systèmes physiologiques de l'organisme (voir Tableau 1), le système ECBR ne semble pas indispensable à la survie. Ainsi, par exemple, la majorité des souris qui présentaient une déficience génétique en récepteurs CB1 et/ou CB2 est parvenue à l'âge adulte, avec toutefois une masse corporelle réduite [70-72]. De même, des traitements au rimonabant, antagoniste du récepteur CB1, poursuivi à long terme (4 mois), n'ont entraîné ni mortalité, ni effets nuisibles notoires, mis à part une importante réduction de la masse corporelle [73]. En revanche, nous avons démontré qu'une seule injection de rimonabant administrée à une souris dans les 24 heures suivant sa naissance a perturbé l'ingestion de lait, ce qui, à son tour, a entraîné une insuffisance de croissance et, dans de nombreux cas, la mort. Une autre étude sur les séquelles du traitement néonatal au rimonabant a révélé que l'activation des récepteurs CB1 chez les nouveau-nés est nécessaire au développement des fonctions motrices orales qui permettent à l'enfant de téter [74]. En considération des ressemblances entre les défaillances comportementales et physiologiques observées chez des jeunes souris aux récepteurs CB1 bloqués et les symptômes du retard staturo-pondéral non-organique (NOFTT non-organic failure-to-thrive) dont souffrent certains nourrissons, nous suggérons que les nouveau-nés, chez qui les récepteurs CB1 sont bloqués, pourraient être utilisés comme modèles du NOFTT et servir de base pour le développement de traitements aux cannabinoïdes.

### Orientations futures

Aux vues des idées exposées dans ce compte-rendu, on peut conclure en trois points : (i) le système ECBR est un important médiateur entre le cerveau, l'appareil digestif et le tissu adipeux ; (ii) on suppose que le rôle joué par le système ECBR dans l'initiation alimentaire et la survie du nouveau-né est à l'origine de sa fonction dans la régulation de la digestion et de l'ingestion chez l'adulte ; (iii) la grande influence du système ECBR sur l'appareil digestif en fait une cible idéale pour le déve-

loppement de traitements visant à soulager des troubles physiopathologiques tels que les maladies inflammatoires intestinales, les syndromes du côlon irritable, les ulcères gastriques, les nausées, l'anorexie et l'obésité. Le récepteur CB1 semble agir davantage sur la régulation du tractus gastro-intestinal et la prise de nourriture que le récepteur CB2, et doit par conséquent constituer la principale cible des traitements à base de cannabinoïdes. Cependant, les agonistes des récepteurs CB1 sont à l'origine d'effets psychoactifs indésirables comme la confusion mentale et l'anxiété.

Nous avons récemment démontré que certains dérivés du (+)cannabidiol, comme le (+)cannabidiol-déméthylheptyl et le (+)carboxy-cannabidiol-déméthylheptyl, ont joué un rôle médiateur dans l'inhibition de la motilité intestinale en passant par les récepteurs CB1, et ce sans effets psychoactifs [68, 69]. En outre, une régulation accrue du système ECBR par l'inhibition de la dégradation enzymatique ou par l'inhibition de recapture, devrait produire des effets thérapeutiques sélectifs dans la mesure où la manipulation de la fonction du système ECBR serait limitée aux parties de l'anatomie activées à ce moment-là. Lorsqu'on empêche la dégradation des endocannabinoïdes au moyen d'oléamides, un amide acide gras que l'on considère généralement comme ne se liant pas aux récepteurs CB1 [75-78], on obtient des effets psychoactifs semblables à ceux de l'anandamide [75]. Par ailleurs, l'URB597, l'inhibiteur hautement sélectif de l'enzyme FAAH, responsable de la dégradation des endocannabinoïdes, aurait des propriétés anxiolytiques et antidépressives sans toutefois présenter des effets sédatifs ni induire une dépendance [79]. Cet inhibiteur, voire des inhibiteurs de FAAH similaires, pourrait être utile dans le traitement de certains dysfonctionnements de la digestion ou de l'ingestion, les effets psychoactifs indésirables en moins.

### Remerciements

Ces travaux ont pu être réalisés en partie grâce aux subventions de Sanofi-Aventis (France) et grâce au soutien interne du collège universitaire de Judée-Samarie.

### Références

1. Jones MP, Dilley JB, Drossman D, Crowell MD. Brain-gut connections in functional GI disorders: anatomic and physiologic relationships. *Neurogastroenterol Motil.* 2006;18:91-103.
2. Konturek SJ, Konturek JW, Pawlik T, Brzozowski T. Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *J Physiol Pharmacol.* 2004;55:137-54.
3. Ringel Y. New directions in brain imaging research in functional gastrointestinal disorders. *Dig Dis.* 2006;24:278-85.
4. Fride E. Endocannabinoids in the central nervous system: from neuronal networks to behavior. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord.* 2005;4:633-42.

5. Strader AD, Woods SC. Gastrointestinal hormones and food intake. *Gastroenterology*. 2005;128:175-91.
6. Zhang DM, Bula W, Stellar E. Brain cholecystokinin as a satiety peptide. *Physiol Behav*. 1986;36:1183-6.
7. Shumyatsky GP, Tsvetkov E, Malleret G, Vronskaya S, Hatton M, Hampton L, Battey JF, Dulac C, Kandel ER, Bolshakov VY. Identification of a signaling network in lateral nucleus of amygdala important for inhibiting memory specifically related to learned fear. *Cell*. 2002;111:905-18.
8. Lago F, Gonzalez-Juanatey JR, Casanueva FF, Gomez-Reino J, Dieguez C, Gualillo O. Ghrelin, the same peptide for different functions: player or bystander? *Vitam Horm*. 2005;71:405-32.
9. Volkow ND, Wang GJ, Maynard L, Jayne M, Fowler JS, Zhu W, Logan J, Gatley SJ, Ding YS, Wong C, Pappas N. Brain dopamine is associated with eating behaviors in humans. *Int J Eat Disord*. 2003;33:136-42.
10. Fride E, Bregman T, Kirkham TC. Endocannabinoids and food intake: newborn suckling and appetite regulation in adulthood. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2005;230:225-34.
11. Mechoulam R, Hanus L, Fride E. Towards cannabinoid drugs--revisited. *Prog Med Chem*. 1998;35:199-243.
12. Matias I, Gonthier MP, Orlando P, Martiadis V, De Petrocellis L, Cervino C, Petrosino S, Hoareau L, Festy F, Pasquali R, Roche R, Maj M, Pagotto U, Monteleone P, Di Marzo V. Regulation, function, and dysregulation of endocannabinoids in models of adipose and beta-pancreatic cells and in obesity and hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3171-80.
13. Spoto B, Fezza F, Parlongo G, Battista N, Sgro E, Gasperi V, Zoccali C, Maccarrone M. Human adipose tissue binds and metabolizes the endocannabinoids anandamide and 2-arachidonoylglycerol. *Biochimie*. 2006;88:1889-97.
14. Howlett AC, Breivogel CS, Childers SR, Deadwyler SA, Hampson RE, Porrino LJ. Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. *Neuropharmacology*. 2004;47 Suppl 1:345-58.
15. Kirkham TC, Williams CM, Fezza F, Di Marzo V. Endocannabinoid levels in rat limbic forebrain and hypothalamus in relation to fasting, feeding and satiation: stimulation of eating by 2-arachidonoyl glycerol. *Br J Pharmacol*. 2002;136:550-7.
16. Fride E, Suris R, Weidenfeld J, Mechoulam R. Differential response to acute and repeated stress in cannabinoid CB1 receptor knockout newborn and adult mice. *Behav Pharmacol*. 2005;16:431-40.
17. Patel S, Cravatt BF, Hillard CJ. Synergistic interactions between cannabinoids and environmental stress in the activation of the central amygdala. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30:497-507.
18. Hill MN, Gorzalka BB. Increased sensitivity to restraint stress and novelty-induced emotionality following long-term, high dose cannabinoid exposure. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31:526-36.
19. Tucci SA, Rogers EK, Korbonits M, Kirkham TC. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 blocks the orexigenic effects of intrahypothalamic ghrelin. *Br J Pharmacol*. 2004;143:520-3.
20. Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L, Liu J, Batkai S, Jarai Z, Fezza F, Miura GI, Palmiter RD, Sugiura T, Kunos G. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature*. 2001;410:822-5.
21. Hornby PJ, Prouty SM. Involvement of cannabinoid receptors in gut motility and visceral perception. *Br J Pharmacol*. 2004;141:1335-45.
22. Partosoedarso ER, Abrahams TP, Scullion RT, Moerschbaecher JM, Hornby PJ. Cannabinoid1 receptor in the dorsal vagal complex modulates lower oesophageal sphincter relaxation in ferrets. *J Physiol*. 2003;550:149-58.
23. Van Sickle MD, Oland LD, Mackie K, Davison JS, Sharkey KA. Delta9-tetrahydrocannabinol selectively acts on CB1 receptors in specific regions of dorsal vagal complex to inhibit emesis in ferrets. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003;285:G566-76.
24. Krowicki ZK, Moerschbaecher JM, Winsauer PJ, Digavalli SV, Hornby PJ. Delta9-tetrahydrocannabinol inhibits gastric motility in the rat through cannabinoid CB1 receptors. *European journal of pharmacology*. 1999;371:187-96.
25. Prestifilippo JP, Fernandez-Solari J, de la Cal C, Iribarne M, Suburo AM, Rettori V, McCann SM, Elverdin JC. Inhibition of salivary secretion by activation of cannabinoid receptors. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2006;231:1421-9.
26. Lehmann A, Blackshaw LA, Branden L, Carlsson A, Jensen J, Nygren E, Smid SD. Cannabinoid receptor agonism inhibits transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux in dogs. *Gastroenterology*. 2002;123:1129-34.
27. Coutts AA, Izzo AA. The gastrointestinal pharmacology of cannabinoids: an update. *Curr Opin Pharmacol*. 2004;4:572-9.
28. Pertwee RG. Cannabinoids and the gastrointestinal tract. *Gut*. 2001;48:859-67.
29. Casu MA, Porcella A, Ruiu S, Saba P, Marchese G, Carai MA, Reali R, Gessa GL, Pani L. Differential distribution of functional cannabinoid CB1 receptors in the mouse gastrointestinal tract. *European journal of pharmacology*. 2003;459:97-105.

30. Adami M, Frati P, Bertini S, Kulkarni-Narla A, Brown DR, de Caro G, Coruzzi G, Soldani G. Gastric antisecretory role and immunohistochemical localization of cannabinoid receptors in the rat stomach. *Br J Pharmacol.* 2002;135:1598-606.
31. Coutts AA, Irving AJ, Mackie K, Pertwee RG, Anavi-Goffer S. Localisation of cannabinoid CB(1) receptor immunoreactivity in the guinea pig and rat myenteric plexus. *J Comp Neurol.* 2002;448:410-22.
32. Landi M, Croci T, Rinaldi-Carmona M, Maffrand JP, Le Fur G, Manara L. Modulation of gastric emptying and gastrointestinal transit in rats through intestinal cannabinoid CB(1) receptors. *European journal of pharmacology.* 2002;450:77-83.
33. Izzo AA, Fezza F, Capasso R, Bisogno T, Pinto L, Iuvone T, Esposito G, Mascolo N, Di Marzo V, Capasso F. Cannabinoid CB1-receptor mediated regulation of gastrointestinal motility in mice in a model of intestinal inflammation. *Br J Pharmacol.* 2001;134:563-70.
34. Izzo AA, Pinto L, Borrelli F, Capasso R, Mascolo N, Capasso F. Central and peripheral cannabinoid modulation of gastrointestinal transit in physiological states or during the diarrhoea induced by croton oil. *Br J Pharmacol.* 2000;129:1627-32.
35. Manara L, Croci T, Guagnini F, Rinaldi-Carmona M, Maffrand JP, Le Fur G, Mukenge S, Ferla G. Functional assessment of neuronal cannabinoid receptors in the muscular layers of human ileum and colon. *Dig Liver Dis.* 2002;34:262-9.
36. Massa F, Marsicano G, Hermann H, Cannich A, Monory K, Cravatt BF, Ferri GL, Sibaev A, Storr M, Lutz B. The endogenous cannabinoid system protects against colonic inflammation. *J Clin Invest.* 2004;113:1202-9.
37. Hanus L, Abu-Lafi S, Fride E, Breuer A, Vogel Z, Shalev DE, Kustanovich I, Mechoulam R. 2-arachidonyl glyceryl ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB1 receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98:3662-5.
38. Izzo AA. Cannabinoids and intestinal motility: welcome to CB2 receptors. *Br J Pharmacol.* 2004;142:1201-2.
39. Mathison R, Ho W, Pittman QJ, Davison JS, Sharkey KA. Effects of cannabinoid receptor-2 activation on accelerated gastrointestinal transit in lipopolysaccharide-treated rats. *Br J Pharmacol.* 2004;142:1247-54.
40. Pinto L, Izzo AA, Cascio MG, Bisogno T, Hospodar-Scott K, Brown DR, Mascolo N, Di Marzo V, Capasso F. Endocannabinoids as physiological regulators of colonic propulsion in mice. *Gastroenterology.* 2002;123:227-34.
41. Di Carlo G, Izzo AA. Cannabinoids for gastrointestinal diseases: potential therapeutic applications. *Expert Opin Investig Drugs.* 2003;12:39-49.
42. Pinto L, Capasso R, Di Carlo G, Izzo AA. Endocannabinoids and the gut. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2002;66:333-41.
43. Fride E. Anandamides: tolerance and cross-tolerance to delta 9-tetrahydrocannabinol. *Brain Res.* 1995;697:83-90.
44. Mechoulam R, Fride E. Physiology. A hunger for cannabinoids. *Nature.* 2001;410:763, 5.
45. Maccarrone M, Di Rienzo M, Finazzi-Agro A, Rossi A. Leptin activates the anandamide hydrolase promoter in human T lymphocytes through STAT3. *The Journal of biological chemistry.* 2003;278:13318-24.
46. Bensaid M, Gary-Bobo M, Esclangon A, Maffrand JP, Le Fur G, Oury-Donat F, Soubrie P. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 increases Acip30 mRNA expression in adipose tissue of obese fa/fa rats and in cultured adipocyte cells. *Mol Pharmacol.* 2003;63:908-14.
47. Bluher M, Engeli S, Kloting N, Berndt J, Fasshauer M, Batkai S, Pacher P, Schon MR, Jordan J, Stumvoll M. Dysregulation of the peripheral and adipose tissue endocannabinoid system in human abdominal obesity. *Diabetes.* 2006;55:3053-60.
48. Cota D, Marsicano G, Tschop M, Grubler Y, Flachskamm C, Schubert M, Auer D, Yassouridis A, Thone-Reineke C, Ortman S, Tomassoni F, Cervino C, Nisoli E, Linthorst AC, Pasquali R, Lutz B, Stalla GK, Pagotto U. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest.* 2003;112:423-31.
49. Roche R, Hoareau L, Bes-Houtmann S, Gonthier MP, Laborde C, Baron JF, Haffaf Y, Cesari M, Festy F. Presence of the cannabinoid receptors, CB1 and CB2, in human omental and subcutaneous adipocytes. *Histochem Cell Biol.* 2006;126:177-87.
50. Osei-Hyiaman D, DePetrillo M, Pacher P, Liu J, Radaeva S, Batkai S, Harvey-White J, Mackie K, Offertaler L, Wang L, Kunos G. Endocannabinoid activation at hepatic CB1 receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *J Clin Invest.* 2005;115:1298-305.
51. Pagotto U, Vicennati V, Pasquali R. The endocannabinoid system in the physiopathology of metabolic disorders. *Horm Res.* 2007;67 Suppl 1:186-90.
52. Wierzbicki AS. Rimonabant: endocannabinoid inhibition for the metabolic syndrome. *Int J Clin Pract.* 2006;60:1697-706.
53. Fride E, Mechoulam R. Pharmacological activity of the cannabinoid receptor agonist, anandamide, a brain constituent. *European journal of pharmacology.* 1993;231:313-4.
54. Pertwee RG, Fernando SR, Nash JE, Coutts AA. Further evidence for the presence of cannabinoid

- CB1 receptors in guinea-pig small intestine. *Br J Pharmacol.* 1996;118:2199-205.
55. Hanus L, Breuer A, Tchilibon S, Shiloah S, Goldenberg D, Horowitz M, Pertwee RG, Ross RA, Mechoulam R, Frider E. HU-308: a specific agonist for CB(2), a peripheral cannabinoid receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96:14228-33.
  56. Fass R, Ofman JJ. Gastroesophageal reflux disease--should we adopt a new conceptual framework? *Am J Gastroenterol.* 2002;97:1901-9.
  57. Wright CE, Ebrecht M, Mitchell R, Anggiansah A, Weinman J. The effect of psychological stress on symptom severity and perception in patients with gastro-oesophageal reflux. *J Psychosom Res.* 2005;59:415-24.
  58. Richter JE, Bradley LC. Psychophysiological interactions in esophageal diseases. *Semin Gastrointest Dis.* 1996;7:169-84.
  59. Sanger GJ, Yoshida M, Yahyah M, Kitazumi K. Increased defecation during stress or after 5-hydroxytryptophan: selective inhibition by the 5-HT(4) receptor antagonist, SB-207266. *Br J Pharmacol.* 2000;130:706-12.
  60. Saunders PR, Maillot C, Million M, Tache Y. Peripheral corticotropin-releasing factor induces diarrhea in rats: role of CRF1 receptor in fecal watery excretion. *European journal of pharmacology.* 2002;435:231-5.
  61. Tyler K, Hillard CJ, Greenwood-Van Meerveld B. Inhibition of small intestinal secretion by cannabinoids is CB1 receptor-mediated in rats. *European journal of pharmacology.* 2000;409:207-11.
  62. Germano MP, D'Angelo V, Mondello MR, Pergolizzi S, Capasso F, Capasso R, Izzo AA, Mascolo N, De Pasquale R. Cannabinoid CB1-mediated inhibition of stress-induced gastric ulcers in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2001;363:241-4.
  63. Patel S, Roelke CT, Rademacher DJ, Cullinan WE, Hillard CJ. Endocannabinoid signaling negatively modulates stress-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinology.* 2004;145:5431-8.
  64. Darmani NA. Methods evaluating cannabinoid and endocannabinoid effects on gastrointestinal functions. *Methods Mol Med.* 2006;123:169-89.
  65. Parker LA, Kwiatkowska M, Burton P, Mechoulam R. Effect of cannabinoids on lithium-induced vomiting in the *Suncus murinus* (house musk shrew). *Psychopharmacology (Berl).* 2004;171:156-61.
  66. Van Sickle MD, Duncan M, Kingsley PJ, Mouhate A, Urbani P, Mackie K, Stella N, Makriyanis A, Piomelli D, Davison JS, Marnett LJ, Di Marzo V, Pittman QJ, Patel KD, Sharkey KA. Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science.* 2005;310:329-32.
  67. Parker LA, Kemp SW. Tetrahydrocannabinol (THC) interferes with conditioned retching in *Suncus murinus*: an animal model of anticipatory nausea and vomiting (ANV). *Neuroreport.* 2001;12:749-51.
  68. Frider E, Feigin C, Ponde DE, Breuer A, Hanus L, Arshavsky N, Mechoulam R. (+)-Cannabidiol analogues which bind cannabinoid receptors but exert peripheral activity only. *European journal of pharmacology.* 2004;506:179-88.
  69. Frider E, Ponde D, Breuer A, Hanus L. Peripheral, but not central effects of cannabidiol derivatives: Mediation by CB(1) and unidentified receptors. *Neuropharmacology.* 2005;48:1117-29.
  70. Ledent C, Valverde O, Cossu G, Petitot F, Aubert JF, Beslot F, Bohme GA, Imperato A, Pedrazzini T, Roques BP, Vassart G, Fratta W, Parmentier M. Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB1 receptor knockout mice. *Science.* 1999;283:401-4.
  71. Zimmer A, Zimmer AM, Hohmann AG, Herkenham M, Bonner TI. Increased mortality, hypoactivity, and hypoalgesia in cannabinoid CB1 receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96:5780-5.
  72. Paria BC, Song H, Wang X, Schmid PC, Krebsbach RJ, Schmid HH, Bonner TI, Zimmer A, Dey SK. Dysregulated cannabinoid signaling disrupts uterine receptivity for embryo implantation. *The Journal of biological chemistry.* 2001;276:20523-8.
  73. Gobshtis N, Ben-Shabat S, Frider E. Antidepressant-induced undesirable weight gain: prevention with rimonabant without interference with behavioral effectiveness. *European journal of pharmacology.* 2007;554:155-63.
  74. Frider E, Peretz-Ezra D, Arshavsky N, H D, Weller A. The CB1 receptor and "non-organic failure-to thrive" in infants: the first animal (mouse) model. 33rd Annual Meeting of the Society for Neuroscience Washington DC, USA. 2005.
  75. Mechoulam R, Frider E, Hanus L, Sheskin T, Bisogno T, Di Marzo V, Bayewitch M, Vogel Z. Anandamide may mediate sleep induction. *Nature.* 1997;389:25-6.
  76. Sheskin T, Hanus L, Slager J, Vogel Z, Mechoulam R. Structural requirements for binding of anandamide-type compounds to the brain cannabinoid receptor. *J Med Chem.* 1997;40:659-67.
  77. Fowler CJ. Oleamide: a member of the endocannabinoid family? *Br J Pharmacol.* 2004;141:195-6.
  78. Leggett JD, Aspley S, Beckett SR, D'Antona AM, Kendall DA, Kendall DA. Oleamide is a selective endogenous agonist of rat and human CB1 can-

- 
- nabinoid receptors. *Br J Pharmacol.* 2004;141:253-62.
79. Piomelli D, Tarzia G, Duranti A, Tontini A, Mor M, Compton TR, Dasse O, Monaghan EP, Parrott JA, Putman D. Pharmacological profile of the selective FAAH inhibitor KDS-4103 (URB597). *CNS Drug Rev.* 2006;12:21-38.
80. Parker LA, Mechoulam R, Schlievert C, Abbott L, Fudge ML, Burton P. Effects of cannabinoids on lithium-induced conditioned rejection reactions in a rat model of nausea. *Psychopharmacology (Berl).* 2003;166:156-62.