

## Système endocannabinoïde, maladie de Huntington et syndrome de Gilles de la Tourette

Hélène Ollat, Sylvain Pirot

### A. Maladie de Huntington

#### 1. Introduction

- La maladie de Huntington (MH) est une maladie neurodégénérative héréditaire, transmise selon le mode autosomique dominant et se manifestant par

- des troubles moteurs : d'abord des dyskinésies suivies de mouvements choréïques ; puis une bradykinésie et des dystonies

- des troubles cognitifs de type frontal, conduisant à une démence

- et des troubles psychiatriques (agressivité, impulsivité, paranoïa, troubles obsessionnels-compulsifs...)

- La MH résulte d'une mutation du gène *IT15* (*interest transcript 15*), qui code pour une protéine de grande taille dénommée huntingtine (pour revues : 1-3).

Normalement l'exon-1 du gène *IT15* contient de 9 à 35 répétitions de la séquence cytosine-adénine-guanine (GAG), qui encode la glutamine. L'huntingtine a alors des effets anti-apoptotiques. En outre elle potentialise l'expression du BDNF<sup>(a)</sup> et elle intervient notamment dans le transport axonal, l'organisation des densités post-synaptiques et la modulation de la morphologie des dendrites.

Dans la MH l'exon-1 du gène *IT15* contient plus de répétitions CAG (en général de 40 à 50). Ceci conduit à une huntingtine où la glutamine est répétée des dizaines de fois et qui induit la mort des neurones, via

principalement l'inhibition du complexe II de la chaîne respiratoire mitochondriale et une excitotoxicité. Parallèlement la polyglutamine forme des inclusions dans les neurones encore vivants.

- L'atrophie progressive du striatum dorsal caractérise la MH et *Vonsattel et coll.* (4) en ont distingué 5 grades (tableau 1). Elle résulte essentiellement de la perte des neurones épineux. Ceux qui se projettent sur le globus pallidus externe (GPe) sont les premiers atteints, d'où l'hypermotricité initiale<sup>(b)</sup>. Ensuite dégèrent ceux qui se projettent sur la substance noire et finalement ceux qui se projettent sur le globus pallidus interne (GPi) (5,6). Parallèlement il se développe aussi une atrophie des autres ganglions de la base, et d'autres structures telles que le cortex préfrontal, le thalamus et les noyaux cérébelleux.

- Divers modèles de la MH ont été développés chez le rongeur, dont principalement (3, 7)

- l'injection répétée pendant quelques jours, de l'acide 3-nitropionique (3NP) ou l'injection unique du malonate dans le striatum dorsal du rat. Ces toxines, y induisent la dégénérescence des neurones épineux, via l'inhibition du complexe II de la chaîne respiratoire mitochondriale

- des souris transgéniques, dites R6, qui surexpriment l'exon-1 du gène *IT15* de patients atteints de la MH (115 répétitions pour la lignée R6/1 ; et 145 répétitions, ou plus, pour la lignée R6/2). Dans ce cas une dysfonction des neurones épineux striataux précède leur mort, très tardive.

Grade 0	Données cliniques suffisantes pour porter le diagnostic d'une MH, mais pas d'anomalies micro- ou macroscopiques pouvant être liées à cette dernière.
Grade 1	Pas d'atrophie des ganglions de la base mais une astrocytose fibrillaire, témoignant d'une perte neuronale, dans le striatum dorsal (noyau caudé).
Grade 2	Atrophie modeste du striatum dorsal (noyau caudé et putamen).
Grade 3	Aggravation de l'atrophie striatale et apparition d'une atrophie du GPi et du GPe.
Grade 4	Atrophie sévère du striatum dorsal. Atrophie moyenne du GPi et du GPe.

**Tableau 1.** Les stades de l'atrophie des ganglions de la base chez les patients MH (4).

(a) BDNF : Brain Derived Neurotrophic Factor

(b) voir figure 1 de l'article "Système endocannabinoïde et maladie de Parkinson", paru dans le dernier numéro de cette revue

## 2. Système endocannabinoïde et maladie de Huntington

2.1. Le système endocannabinoïde (eCB) est altéré chez les patients MH, comme l'ont montré deux études post mortem où les auteurs ont évalué l'expression des récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CBR1) dans les ganglions de la base, et ce en fonction des stades de *Vonsattel* (6, 8) (tableau 2).

La perte des CBR1 est très importante dans tous les ganglions de la base dès le stade 2. Mais aux stades 0-1, la perte des CBR1 est moins importante dans le striatum dorsal que dans le GP et la SNpr<sup>(c)</sup>.

Ceci peut s'expliquer de deux façons : i) une dysfonction du corps cellulaire des neurones épineux, conduisant à un déficit de la production et du transport des CBR1 ii) ou une dysfonction des terminaisons axonales des neurones épineux, conduisant à une dégénérescence rétrograde. Cette deuxième hypothèse est confortée par une autre étude, montrant que le taux d'enképhaline est réduit dans le GPe mais pas dans le striatum dorsal (9).

2.2. Chez le rat 3NP et les souris transgéniques R6 on a observé également une diminution des CBR1 et de leur

ARNm dans le striatum dorsal, et parfois dans le GPe et/ou le GPi (10 - 14).

Le dysfonctionnement des neurones épineux étant prédominant chez les souris transgéniques R6, la perte des CBR1 chez ces animaux peut correspondre à celle observée aux stades 0-1 de la MA. Un autre point est qu'il existe un lien entre la diminution de l'expression des CBR1 et la sévérité de la maladie, ou de sa progression, comme le montrent notamment les deux observations suivantes

- i) les symptômes moteurs et la perte des CBR1 sont retardés chez les souris transgéniques R6/1 lorsque celles-ci sont exposées à un environnement enrichi (15)
- ii) la perte des CBR1 striataux est plus rapide chez les souris transgéniques R6/2 que chez les souris transgéniques R6/1, où les répétitions CAG sont moins nombreuses (16)

Parallèlement les taux du 2-AG<sup>(d)</sup> et de l'anandamide, les deux principaux endocannabinoïdes, sont réduits dans le striatum dorsal des rats 3-NP et des souris transgéniques R6, mais seulement lorsque se développe l'hypermotricité (11, 17).

Structures	Stades	0	1	2	3	4
Putamen		•	- 45 %	- 78 %	- 86 %	- 94 %
		- 48 %	- 69 %	- 80 %	- 92 %	•
Noyau caudé		•	- 43 %	- 82 %	- 94 %	•
		- 54 %	- 79 %	- 91 %	- 92 %	•
GPe		•	- 68 %	- 90 %	- 92 %	- 98 %
		- 91 %	- 85 %	- 97 %	- 93 %	•
GPi		•	- 55 %	- 73 %	- 80 %	- 92 %
		- 81 %	- 86 %	- 97 %	- 96 %	•
SNpr <sup>(c)</sup>		- 81 %	- 90 %	- 91 %	- 96 %	•

• / • : non étudiés

en noir : les résultats de *Richfield et Herkenham* (8)

en vert : les résultats de *Glass et coll.* (6)

**Tableau 2.** Perte des CBR1 dans les ganglions de la base des patients MH.

(c) SNpr : Substance noire pars reticulata

(d) 2-AG : 2 arachidonoylglycérol

2.3. Les observations cliniques et expérimentales précédentes témoignent donc d'un déficit du système endocannabinoïde dans la MH. Aussi une série d'études, menées chez les rongeurs, a évalué les effets de molécules susceptibles de restaurer la fonction de ce système.

- Le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC), l'un des principaux cannabinoïdes présents dans le *cannabis sativa* et un agoniste des CBR1 et des CBR2 (18).

Son administration systémique associée aux injections de l'acide 3-NP dans le striatum dorsal s'est opposée à la mort des neurones striataux (14). Ces effets neuroprotecteurs peuvent résulter de l'activation des CBR1 puisque celle-ci inhibe la transmission glutamatergique cortico-striatale (18). Mais le  $\Delta^9$ -THC peut aussi réduire le stress oxydatif consécutif à l'inhibition du complexe II de la chaîne respiratoire mitochondriale.

En revanche son administration avant et après l'injection du malonate a potentialisé la dégénérescence des neurones striataux (19). Le rimonabant, un antagoniste des CBR1, ayant les mêmes effets, on peut penser que l'activation des CBR1 est bien neuroprotectrice et que la mort des neurones est indirecte, induite par l'activation des cellules microgliales consécutive à l'activation de leurs récepteurs CBR2.

- **Le cannabidiol (CBD)**, un autre phytocannabinoïde, n'ayant pas d'effets psychotropiques et dont l'affinité pour les CBR1 et les CBR2 est très faible ; en revanche il peut activer les TRPV1<sup>(e)</sup>.

Son application a protégé les cultures de cellules PC12<sup>(f)</sup> exprimant une forme de huntingtine impliquée dans la MH (20).

Et son association aux injections du 3-NP chez le rat a complètement restauré la transmission GABAergique dans le striatum dorsal, ainsi que les taux des ARNm de la proenképhaline et de la substance P (21). Autrement dit le CBD s'est opposé à la mort des neurones épineux. Ces effets neuroprotecteurs n'ont pas été modifiés par le rimonabant ou par la capsazépine, un antagoniste des TRPV1 ; et donc on peut penser que la neuroprotection est le résultat des effets antioxydatifs des CBD.

- **Les hybrides inhibiteurs de la recapture des endocannabinoïdes/agonistes CBR1/agonistes TRPV1**

*Lastres-Becker et coll.* (13) ont observé que l'administration systémique de l'AM404, un inhibiteur de la recapture des endocannabinoïdes et un agoniste des TRPV1, supprime les troubles hyperkinétiques des rats 3-NP. L'AM404 a aussi augmenté la transmission

GABAergique dans le GPe et la substance noire, mais ne l'a pas restaurée. On pouvait penser que ces améliorations résultent de l'activation des CBR1 encore présents. Mais une seconde étude, menée par ces mêmes auteurs, a montré que les effets de l'AM404 dépendent de l'activation des TRPV1 et non des CBR1 (parce qu'ils sont supprimés par un antagoniste des TRPV1, la capsazépine, mais pas par le rimonabant) (22).

Un autre inhibiteur de la recapture des endocannabinoïdes, l'arvanil<sup>(h)</sup>, est aussi un agoniste des CBR1 et des TRPV1. Il a réduit également les troubles hyperkinétiques des rats 3-NP, mais il n'a pas augmenté la transmission GABAergique dans les ganglions de la base. En revanche il a potentialisé la transmission glutamatergique dans le GPe, sans doute via l'activation des TRPV1, ce qui peut expliquer ses effets antihyperkinétiques (23).

- **Un inhibiteur de la recapture des eCBs**, l'UCM707, n'ayant qu'une très faible affinité pour les CBR1 et les TRPV1.

*De Lago et coll.* (24) ont montré qu'une seule injection systémique de cette molécule chez le rat 3-NP a des effets antihyperkinétiques puissants, associés à une restauration partielle de la transmission GABAergique dans le GPe et de la transmission glutamatergique dans la substance noire. Cependant l'UCM708 n'a pas protégé les neurones épineux striataux chez le rat malonate.

- **L'AM374, un inhibiteur de la FAAH<sup>(i)</sup>**, une des enzymes qui dégrade les endocannabinoïdes.

Cette molécule n'a pas réduit l'hyperkinésie du rat 3-NP, tandis qu'elle a augmenté l'activité motrice chez le rat normal, ce qui est un peu surprenant (22).

2.4. Si les données cliniques et expérimentales ont bien montré que le système endocannabinoïde est déficitaire au cours de la MH, seules deux études, déjà anciennes, ont évalué les effets d'un cannabinoïde chez les patients MH.

- *Consroe et coll.* (25) ont évalué les effets du CBD dans une étude double aveugle, contrôlée (versus placebo), randomisée et cross-over (deux périodes de six semaines) chez 15 patients encore peu atteints. Le CBD n'a eu aucun effet sur les troubles hyperkinétiques, ni aggravation, ni réduction. *A posteriori* ce n'est guère surprenant puisque le CBD n'a qu'une très faible affinité pour les CBR1. Il faudrait au contraire mener des études de longue durée pour évaluer ses effets neuroprotecteurs potentiels.

(e) Les TRPV1 sont des récepteurs canaux cationiques non spécifiques.

(f) Les cellules PC12 sont des cellules de phéochromocytome (une tumeur de la médullo-surrénale, exprimant la dopamine et la noradrénaline).

(g) L'enképhaline et la substance P sont des neuropeptides exprimés par les neurones épineux striataux.

(h) Arvanil : N-anachidonoyl-vanillyl-amide.

(i) FAAH : Fatty acid amide hydrolase

- Müller-Vahl et coll. (26) ont administré une dose de nabilone, un agoniste synthétique des CBR1, chez un patient MH. Ceci a potentialisé les troubles hyperkinétiques. Ceci peut s'expliquer par l'activation des CBR1 situés sur les terminaisons des neurones épineux qui afférentent le GPi, puisque ces neurones sont encore peu atteints au début de la MH.

## B. Le syndrome de Gilles de la Tourette

1. Le syndrome de Gilles de la Tourette (SGT) se caractérise par l'apparition, à l'enfance ou à l'adolescence, de "tics" moteurs et vocaux, c'est-à-dire des mouvements ou des vocalisations stéréotypés, soudains, rapides et répétitifs. S'y associent le plus souvent d'autres troubles comportementaux, tels qu'une hyperactivité et une impulsivité, des obsessions et des compulsions, et une agressivité.

La neuroimagerie fonctionnelle a montré que les tics et l'hyperactivité motrice sont associés à l'hyperactivité du GP (27). Ceci est bien en accord avec le fait que les neuroleptiques "traditionnels", des antagonistes des récepteurs dopaminergiques de type 2, réduisent ces troubles<sup>(b)</sup>. Le problème est, bien sûr, que ces neuroleptiques ont des effets indésirables pouvant être pénibles.

2. Des cannabinoïdes pourraient remplacer les neuroleptiques, comme l'a montré l'équipe de Müller-Vahl.

- L'interview de 64 patients SGT a révélé que 17 d'entre eux (27 %) ont consommé du cannabis et que cette consommation a réduit ou supprimé les tics, et a aussi réduit les troubles comportementaux, dans 82 % des cas (28).

- Un patient SGT âgé de 25 ans, dont les symptômes sont apparus à l'âge de 6 ans, a commencé à fumer de la marijuana. Il en a tiré bénéfice et il a observé que si il en consommait 2-3 grammes par jour ses tics et ses troubles comportementaux étaient fortement réduits, à tel point qu'il a arrêté son traitement par un neuroleptique. De même, après le sevrage de la marijuana, les tics ont été fortement réduits par le ( $\Delta^9$ -THC) (28).

- Deux études contrôlées (versus placebo) ont montré qu'une seule prise de  $\Delta^9$ -THC ou une prise quotidienne pendant quatre semaines réduisent les tics verbaux et moteurs (30, 31), et que parallèlement le ( $\Delta^9$ -THC) ne perturbe pas ou très peu les fonctions cognitives (30, 32). Ceci suggère bien sûr que des agonistes CBR1 synthétiques pourraient être un traitement du SGT.

## REFERENCES

1. Cattaneo E., Rigamonti D., Golfredo D. et coll. Loss of normal huntingtin function : new developments in Huntington's disease research. *TINS* 2001 ; 24 : 182-188.
2. Cattaneo E., Zuccato C., Tartari M. Normal huntingtin function : an alternative approach to Huntington's disease. *Nat Rev Neurosci* 2005 ; 6 : 919-930.
3. Imarisio S., Carmichael J., Korolchuk V. et coll. Huntington's disease : from pathology and genetics to potential therapies. *Biochem J* 2008 ; 412 : 191-209.
4. Vonsattel J.P., Myers R.H., Stevens T.J. et coll. Neuropathological classification of Huntington's disease. *J Neuropath Exp Neurol* 1985 ; 44 : 559-577.
5. Albin R.L., Reiner A., Anderson K.D. et coll. Preferential loss of striato-external pallidal projection neurons in presymptomatic Huntington's Disease. *Ann Neurol* 1992 ; 31 : 425-430.
6. Glass M., Dragunow M., Faull R.L.M. The pattern of neurodegeneration in Huntington's disease : a comparative study of cannabinoid, dopamine, adenosine and GABA<sub>A</sub> receptor alterations in the human basal ganglia in Huntington's disease. *Neurosci* 2000 ; 97 : 505-519.
7. Brouillet E., Condé F., Beal M.F., Hantraye P. Replication Huntington's disease phenotype in experimental animals. *Prog Neurobiol* 1999 ; 89 : 427-768.
8. Richfield E.K., Herkenham M. Selective vulnerability in Huntington's disease : preferential loss of cannabinoid receptors in lateral globus pallidus. *Ann Neurol* 1994 ; 36 : 577-584.
9. Reynolds G.P., Pearson S.J. Brain GABA levels in asymptomatic Huntington's disease. *New Engl J Med* 1990 ; 323 : 682.
10. Denovan-Wright E.M., Robertson H.A. Cannabinoid receptor messenger RNA levels decrease in a subset of neurons of the lateral striatum, cortex and hippocampus of transgenic Huntington's disease mice. *Neurosci* 2000 ; 98 : 705-713.
11. Lastres-Becker I., Fezza F., Cebeira M. et coll. Changes in endocannabinoid transmission in the basal ganglia in a rat model of Huntington's disease. *Neuroreport* 2001 ; 12 : 2125-2129.
12. Lastres-Becker I., Berrendero F., Lucas J.J. et coll. Loss of mRNA levels, binding and activation of GTP-binding proteins for cannabinoid CB<sub>1</sub> receptors in the basal ganglia of a transgenic model of Huntington's disease. *Brain Res* 2002 ; 929 : 236-242.
13. Lastres-Becker I., Hansen H.H., Berrendero F. et coll. Alleviation of motor hyperactivity and neurochemical deficits by endocannabinoid uptake inhibition in a rat model of Huntington's disease. *Synapse* 2002 ; 44 : 23-35.

14. Lastres-Becker I., Bizat N., Boyer F. et coll. Potential involvement of cannabinoid receptors in 3-nitropropionic acid toxicity *in vivo*. *Neuroreport* 2004 ; 15 : 2375-2379.
15. Glass M., van Dellen A., Blakemore C. et coll. Delayed onset of Huntington's disease in mice in an enriched environment correlates with delayed loss of cannabinoid CB<sub>1</sub> receptors. *Neuroscience* 2004 ; 123 : 207-212.
16. McCaw E.A., Hu H., Gomez G.T. et coll. Structure, expression and regulation of the cannabinoid receptor gene (CB<sub>1</sub>) in Huntington's disease transgenic mice. *Eur J Biochem* 2004 ; 271 : 4909-4920.
17. Bisogno T., Martire A., Petrosino S. et coll. Symptom-related changes of endocannabinoid and palmitoylethanolamide levels in brain areas of R6/2 mice, a transgenic model of Huntington's disease. *Neurochemistry International* 2008 ; 52 : 307-313.
18. Ollat H., Pirot S. Système endocannabinoïde central. *Neuropsychiatrie : Tendances et Débats* 2008 ; 33 : 25-35.
19. Lastres-Becker I., Bizat N., Boyer F. et coll. Effects of cannabinoids in the rat model of Huntington's disease generated by an intrastriatal injection of malonate. *NeuroReport* 2002 ; 14 : 813-816.
20. Aiken C.T., Tobin A.J., Schweitzer E.S. A cell-based screen for drugs to treat Huntington's disease. *Neurobiol Dis* 2004 ; 3 : 546-555.
21. Sagredo O., Ramos J.A., Decio A. et coll. Cannabidiol reduce the striatal atrophy caused 3-nitropropionic acid *in vivo* by mechanisms independent of the activation of cannabinoid, vanilloid TRPV1 and adenosine A<sub>2A</sub> receptors. *Eur J Neurosci* 2007 ; 26 : 843-851.
22. Lastres-Becker I., de Miguel R., De Petrocellis L. et coll. Compounds acting at the endocannabinoid and for endovanilloid systems reduce hyperkinesia in a rat model of Huntington's disease. *J Neurochem* 2003 ; 84 : 1097-1109.
23. de Lago E., Urbani P., Ramos J.A. et coll. Arvanil, a hybrid endocannabinoid and vanilloid compound behaves as an antihyperkinetic agent in a rat model of Huntington's disease. *Brain Res* 2005 ; 1050 : 210-216.
24. de Lago E., Fernandez-Ruiz J., Ortega-Gutiérrez A.C. et coll. UCM707, an inhibitor of the anandamide uptake behaves as a symptom control agent in models of Huntington's disease and multiple sclerosis, but fails to delay/arrest the progression of different motor-related disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006 ; 16 : 17-18.
25. Consroe P., Laguna J., Allender J. et coll. Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease. *Pharmacol Biochem Behavior* 1991 ; 40 : 701-708.
26. Müller-Vahl K.R., Schneider U., Emrich H.M. Nabilone increases choreatic movements in Huntington's disease. *Mov Disord* 1999 ; 14 : 1038-1040.
27. Eidelberg D., Moeller J.R., Antonini A. et coll. The metabolic anatomy of Tourette's syndrome. *Neurology* 1997 ; 48 : 927-934.
28. Müller-Vahl K.R., Kolbe H., Schneider U., Emrich H.M. Cannabinoids : possible role in patho-physiology and therapy of Gilles de la Tourette syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1998 ; 98 : 502-506.
29. Müller-Vahl K.R., Schneider U., Kolbe H., Emrich H.M. Treatment of Tourette's syndrome with Delta-9-tetrahydrocannabinol. *Am J Psychiatry* 1999 ; 156 : 495.
30. Müller-Vahl K.R., Schneider U., Koblenz A. et coll. Treatment of Tourette's syndrome with delta 9-tetrahydrocannabinol : a randomized crossover trial. *Pharmacopsychiatry* 2002 ; 35 : 57-61.
31. Müller-Vahl K.R., Schneider U., Prevedel H. et coll. Δ9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome : a 6-week randomized trial. *J Clin Psychiatry* 2003 ; 64 : 459-465.
32. Müller-Vahl K.R., Prevedel H., Theloc K. et coll. Treatment of Tourette syndrome with Delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ9-THC) : no influence on neuropsychological performance. *Neuropsychopharmacology* 2003 ; 28 : 384-388.

**Mots clés :** maladie de Huntington, syndrome de Gilles de la Tourette, endocannabinoïdes