

Système endocannabinoïde central

Hélène Ollat, Sylvain Pirot

A. Introduction

Le *cannabis sativa*, connu plutôt comme la marijuana ou le haschich, a été utilisé pendant des centaines d'années à des fins médicinales, principalement pour calmer des douleurs, ou de façon récréative, ce qui conduit souvent à une addiction.

Le *cannabis sativa* contient plus de 60 molécules psychoactives. La principale est le Δ^9 tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC), qui a été identifié en 1964 par l'équipe de R. Mechoulam (1). Le Δ^9 -THC étant hydrophobe, on pouvait penser qu'il agisse en influençant la fluidité de la membrane des neurones et non pas en se fixant à des récepteurs spécifiques. En fait le développement d'analogues du Δ^9 -THC a permis de cloner deux récepteurs cannabinoïdes : le récepteur CB1 en 1990 (2) et le récepteur CB2 en 1993 (3). Tous deux sont des récepteurs métabotropiques couplés à la protéine Gi/o. Les récepteurs CB1 sont essentiellement présents dans le système nerveux central (4) tandis que les récepteurs CB2 sont principalement présents dans le système immunitaire (5). Depuis des études pharmacologiques ont montré l'existence d'au moins deux autres types de récepteurs cannabinoïdes qu'il reste à cloner.

Très vite après la découverte des récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 on a identifié deux de leurs ligands endogènes :

i) l'arachidonoyl éthanolamide, baptisé anandamide (d'après le mot du Sanscrit *amanda*, signifiant béatitude, félicité) (6) ii) et le 2-arachidonoylglycérol (2-AG) (7).

Puis s'y sont ajoutées d'autres molécules (figure 1). Toutes sont des lipides

Finalment on a pu établir le métabolisme des eCBs et leurs effets sur le système nerveux, seuls envisagés dans cette revue, et sur d'autres systèmes.

Dans ce numéro sont traités le métabolisme des eCBs et leurs effets sur la transmission synaptique dans le système nerveux central. Leur implication dans les maladies neurologiques et psychiatriques sera envisagée dans des numéros suivants.

B. Le cycle des endocannabinoïdes (4, 8, 9)

1. Synthèse

Les eCBs présentent toutes les caractéristiques des neurotransmetteurs "classiques" sauf une : ils ne sont pas stockés dans des vésicules présynaptiques, mais ils sont produits "à la demande" – dans les neurones et les astrocytes – après la stimulation de récepteurs conduisant à l'hydrolyse des précurseurs des lipides membranaires.

1.1. L'anandamide (figure 2)

- La synthèse de l'anandamide commence par la transformation du phosphatidyléthanolamine (PE) en N-arachidonoyl PE, catalysée par la N-acyltransférase. Deux seconds messagers intracellulaires sont nécessaires à l'activation de cette enzyme : i) une augmentation du taux des ions Ca^{2+} cytosoliques, ce qui permet son engagement ii) et la synthèse de l'AMPc^(a), consécutive à l'activation de récepteurs métabotropiques^(b) couplés à l'adényl-cyclase, ce qui active la PKA^(c) ; celle-ci phosphoryle la N-acyltransférase, ce qui augmente son activité.

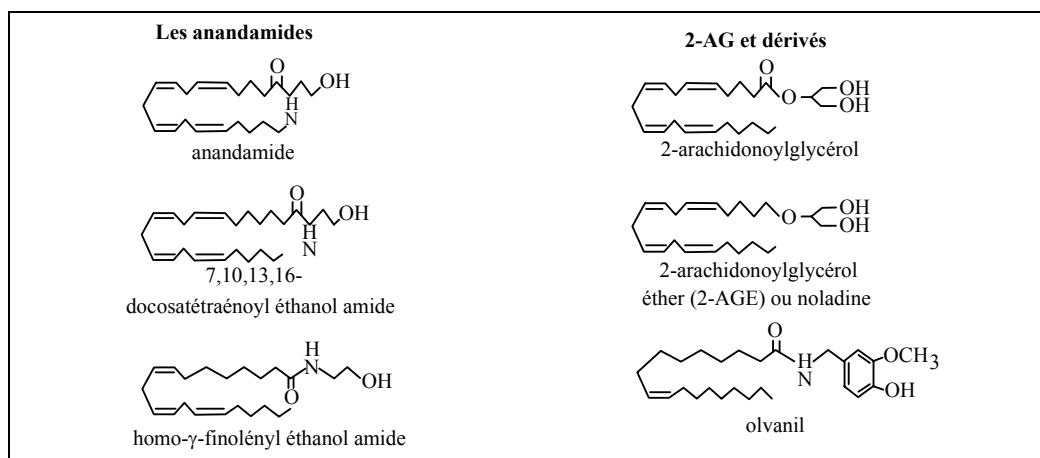


Figure 1. Les endocannabinoïdes.

(a) AMPc : adénosine monosphate cyclique

(b) Récepteurs métabotropiques : récepteurs couplés à une protéine G

(c) PKA : protéine-kinase A

L'augmentation initiale du taux de Ca^{2+} intracellulaire peut résulter de l'activation de canaux calciques voltage dépendants ou de l'activation de récepteurs ionotropiques^(d), tels que les récepteurs glutamatergiques de type NMDA^(e) ou les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine.

Secondairement cette augmentation peut être potentialisée par la libération des ions Ca^{2+} séquestrés dans le reticulum endoplasmique, via l'activation de deux "récepteurs canaux" i) les récepteurs ryanodine activés par les ions Ca^{2+} cytosoliques ii) et des récepteurs de l' IP_3 ^(f) (10). Dans ce deuxième cas l'activation d'une phospholipase C couplée à des récepteurs métabotropiques, par exemple les récepteurs dopaminergiques de type D2 (11), catalyse la production de l' IP_3 à partir des phospholipides de la membrane cytosolique.

- Ensuite le N-arachidonoyl PE est transformé en anandamide par une phospholipase D spécifique, récemment clonée (12). Cette enzyme peut être activée de la même façon que la N-acyltransférase.

1.2. Le 2-arachidonoylglycérol (figure 3)

Le 2-AG est un dérivé du phosphatidylinositol. D'abord ce dernier est transformé en 1,2-diacylglycérol par une phospholipase C spécifique, elle aussi clonée récemment (13), qui est engagée par l'activation de divers récepteurs métabotropiques, dont notamment les récepteurs glutamatergiques métabotropiques du groupe I (mGluR1 et mGluR5) (14). Ensuite le diacylglycérol est converti en 2-AG par la diacylglycérol lipase.

La PLC induit également la synthèse de l' IP_3 , d'où une libération des ions Ca^{2+} réticulaires.

Il semble que les synthèses de l'anandamide et du 2-AG soient régulées de façon indépendante. Par exemple une augmentation de la concentration des ions Ca^{2+} dans des neurones pyramidaux du cortex ou de l'hippocampe y induit la synthèse du 2-AG, mais pas celle de l'anandamide (15). Inversement si l'activation des récepteurs dopaminergiques D2 induit la synthèse de l'anandamide dans les neurones épineux (GABA-ergiques) du striatum, elle n'y induit pas celle du 2-AG (16).

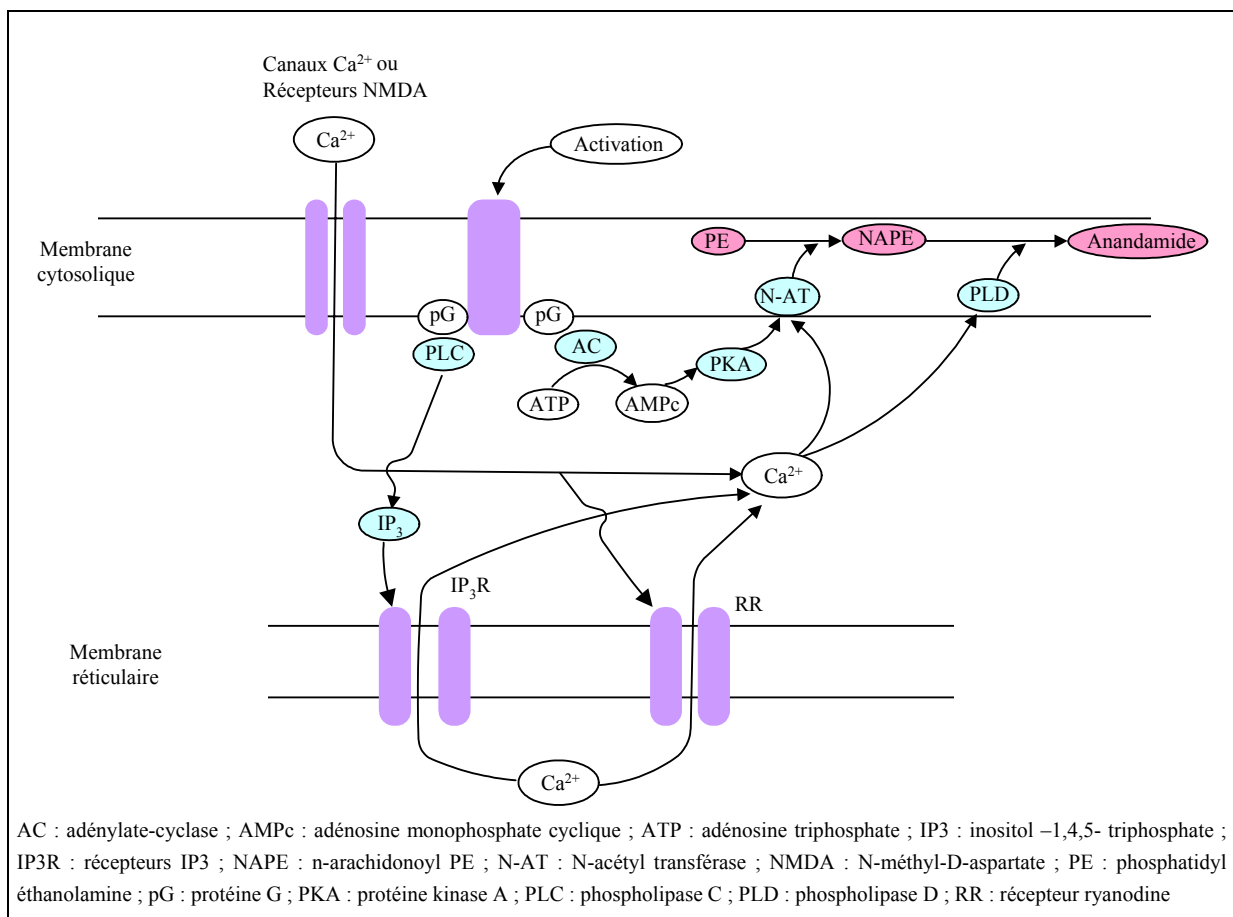


Figure 2. La synthèse de l'anandamide.

- (d) Récepteurs ionotropiques : récepteurs "canaux", laissant passer les ions
- (e) NMDA : N-méthyl-D-aspartate
- (f) IP_3 : inositol - 1,4,5 - triphosphate

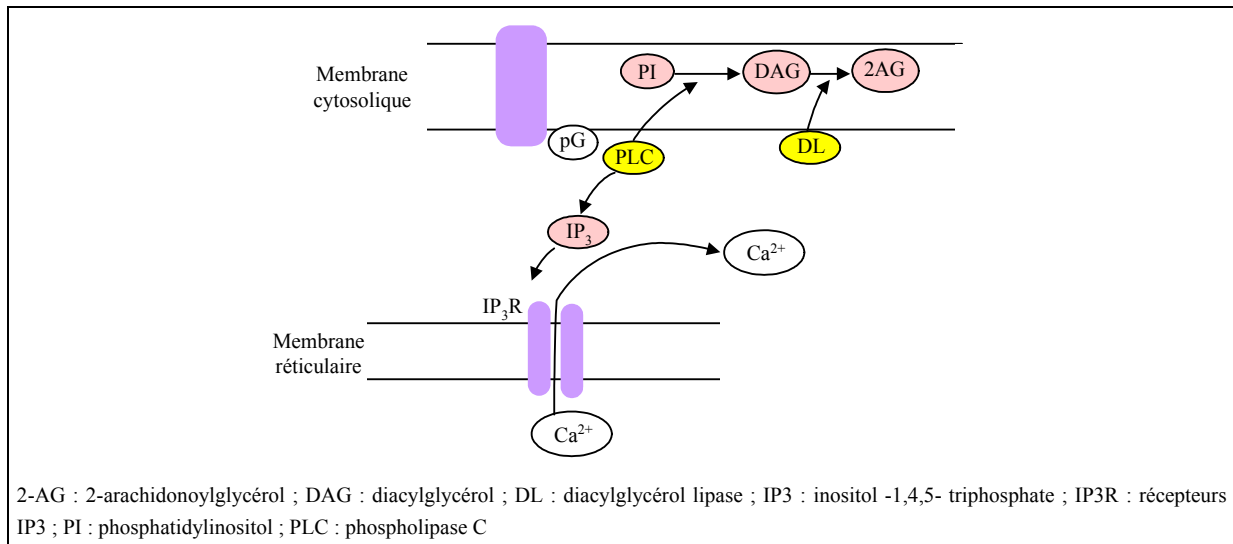


Figure 3. La synthèse du 2-arachidonoyl-glycérol.

2. La désactivation

- A la différence des neurotransmetteurs "classiques", l'arrêt de la signalisation endocannabinoïde résulte du transport des eCBs dans les neurones, où ils sont hydrolysés (figure 4).

Du fait de leur structure, l'anandamide et le 2-AG peuvent traverser passivement la membrane cytosolique des neurones, mais leur passage est accéléré par un système de transport rapide et sélectif (17,18). Contrairement aux transporteurs des neurotransmetteurs "classiques", les transporteurs des eCBs ne sont pas gouvernés par le gradient de Na⁺ entre le milieu extracellulaire et le milieu intracellulaire. Autrement dit la réintroduction des eCBs dans les neurones est le fait d'une "diffusion facilitée", à savoir un mécanisme de transport impliquant un transporteur mais n'exigeant pas une dépense d'énergie.

- Une fois réintégrés dans les neurones les eCBs sont dégradés par des enzymes spécifiques appartenant à la famille des sérine-hydrosylases : la *monoacylglycérol lipase* (MGL) et la *fatty acid amide hydrosylase* (FAAH).

La MGL est essentiellement présente dans les terminaisons présynaptiques munies de récepteurs CB1 ; elle y transforme le 2-AG en glycérol et acide arachidonique (19).

Au contraire la FAAH est surtout présente dans les neurones postsynaptiques, où elle est ancrée aux membranes intracellulaires. Elle transforme l'anandamide en éthanolamine et acide arachidonique (20).

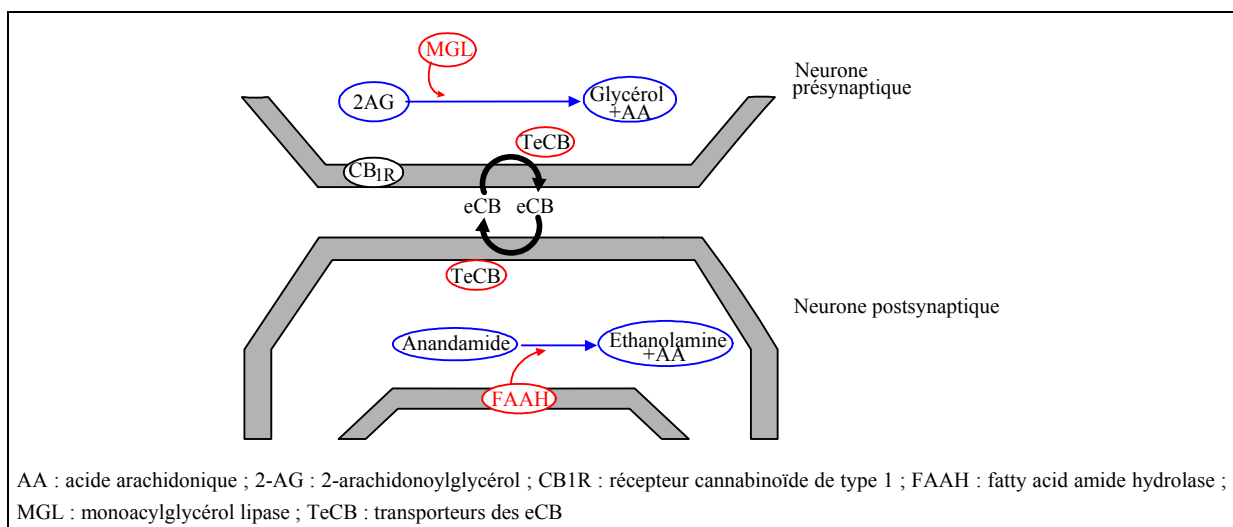


Figure 4. Le catabolisme des eCBs.

C. Les récepteurs cannabinoïdes de type 1 (4, 8, 21, 22)

1. Distribution

1.1 Les récepteurs CB1 (CB1Rs) font partie des récepteurs métabotropiques les plus nombreux dans le système nerveux central. Ils sont particulièrement abondants dans le cervelet et les ganglions de la base, dans le cortex cingulaire et l'amygdale, et dans le cortex préfrontal et l'hippocampe. Ceci est bien en accord avec les effets des cannabinoïdes sur, respectivement, la motricité, les réactions émotionnelles et la douleur, et l'attention, la mémoire et la cognition.

1.2. Après leur synthèse dans les corps cellulaires des neurones, les CB1Rs sont le plus souvent *transportés dans leurs terminaisons axonales*. Ils sont principalement localisés :

- sur les terminaisons axonales d'interneurones GABAergiques exprimant la cholécystokinine-8, présents dans le néocortex, l'amygdale et la formation hippocampique
- dans le striatum dorsal, où ils sont situés i) sur les afférences glutamatergiques issues du cortex ii) et sur les terminaisons d'interneurones GABAergiques de type "fast-spiking"
- dans le globus pallidus, interne et externe, où ils sont situés sur les terminaisons GABAergiques issues du striatum dorsal
- et dans le cervelet, où ils sont situés i) sur les terminaisons des fibres parallèles et des fibres grimpantes, qui contactent les cellules de Purkinje ii) et sur les terminaisons d'interneurones GABAergiques

Des CB1Rs sont aussi présents dans d'autres structures, dont le thalamus, l'hypothalamus, l'aire tegmentale ventrale, le Nucleus Accumbens, ainsi que la substance grise périaqueducale et la corne dorsale de la moelle épinière.

2. Voies de signalisation

- Les voies de signalisation des CB1Rs ont été décrites récemment dans cette revue (22) et elles sont simplement récapitulées ici
 - i) inhibition de l'adénylate-cyclase, d'où une moindre production d'AMPc et une moindre activité de la protéine-kinase A. Ceci lève l'inhibition des canaux potassiques voltage-dépendants de type A
 - ii) inhibition des canaux calciques voltage-dépendants de type L, N et P/Q. L'inhibition des canaux P/Q conduit indirectement à l'inhibition des récepteurs glutamatergiques de type NMDA
 - iii) activation de la phospholipase C β , d'où la production d'IP₃ et finalement la libération des ions Ca²⁺ séquestrés dans le reticulum endoplasmique (voir figures 2 et 3)
 - iv) activation des *mitogen-activated protein kinases*
 - v) activation de la *nitric oxide synthase*
- Au total ceci fait que *l'activation des CB1R présynaptiques inhibe la libération des neurotransmetteurs des terminaisons axonales sur lesquelles ils sont présents* (tableau 1).

<p>Acétylcholine Cortex cérébral Hippocampe</p> <p>Dopamine Striatum dorsal</p> <p>GABA Aire tegmentale ventrale Cervelet Hippocampe Moelle épinière Nucleus accumbens SGPA⁽¹⁾ Substance noire pr⁽²⁾</p>	<p>Glutamate Cervelet Cortex cérébral Hippocampe Moelle épinière Nucleus accumbens SGPA⁽¹⁾ Striatum dorsal Substance noire pr⁽²⁾</p> <p>Autres Glycine (moelle épinière) Noradrénaline (hippocampe) Sérotonine (cortex cérébral)</p>
---	--

(1) SGPA : substance grise périaqueducale ; (2) : pr : pars reticulata

Tableau 1. L'inhibition de la libération des neurotransmetteurs par les récepteurs CB1 dans le système nerveux central (d'après 23,24).

D. Plasticité synaptique à court terme et endocannabinoïdes

1. Plasticité synaptique à court terme

- En même temps qu'on identifiait les récepteurs cannabinoïdes et leurs ligands endogènes, les équipes de *A. Marty* et de *B.E. Alger* ont montré qu'une brève dépolarisation des cellules de Purkinje du cervelet et des neurones pyramidaux de l'hippocampe supprime transitoirement, pendant quelques dizaines de secondes, les effets inhibiteurs des interneurons GABAergiques qui contactent ces neurones. Ce phénomène a été dénommé *depolarization induced suppression of inhibition* (DSI) (25,26).

Les caractéristiques de la DSI sont identiques dans les deux types de neurones. D'une part l'induction de la DSI requiert une augmentation des ions Ca^{2+} dans les neurones postsynaptiques. D'autre part, la DSI est associée à une diminution de la fréquence, mais pas de l'amplitude, des "événements postsynaptiques spontanés inhibiteurs" GABAergiques (IPSCs)^(g) ; ceci montre que la DSI n'est pas d'origine postsynaptique mais d'origine présynaptique. Autrement dit les **neurones postsynaptiques libèrent un messageur qui agit sur les terminaisons présynaptiques**

- Plus tard *Kreitzer et Regehr* (27) ont montré qu'une brève dépolarisation des cellules de Purkinje peut aussi induire une diminution de la libération du glutamate par les fibres parallèles et grimpantes qui afférentent ces cellules. Ce phénomène a été dénommé *depolarization induced suppression of excitation* (DSE).

- Depuis on a observé une DSI ou une DSE dans d'autres régions du système nerveux central. Par exemple :

- une suppression des influx GABAergiques (DSI) destinés aux neurones pyramidaux du néocortex (28), aux grains du gyrus dentelé (29), aux neurones dopaminergiques de la substance noire *pars compacta* et aux neurones GABAergiques de la substance noire *pars reticulata* (30)

- une suppression des influx glutamatergiques (DSE) destinés aux neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (31) et aux neurones pyramidaux de l'hippocampe (32)

2. Endocannabinoïdes (pour revues : 33-36)

Une série d'études publiées en 2001-2002 a montré que le messageur rétrograde impliqué dans la DSI hippocampique (37,38), la DSI cérébelleuse (39,40) et la DSE cérébelleuse (41) est un endocannabinoïde. Des observations plus récentes ont montré qu'il en est de même pour les DSI et DSE d'autres régions du système nerveux central (36).

Les eCBs qui médient les DSE/DSI semblent différents selon leur induction. Le 2-AG serait produit en réponse à l'activation de récepteurs métabotropiques et en particulier les récepteurs glutamatergiques métabotropiques du groupe I ; et l'anandamide serait produite en réponse à la dépolarisation de la membrane cytosolique et à l'augmentation du Ca^{2+} cytosolique qui en résulte (36).

E. Plasticité à long terme et endocannabinoïdes (pour revues : 36,42)

1. Introduction

Les eCBs induisent aussi des changements de longue durée de la transmission synaptique et il s'agit toujours d'une diminution, dite dépression à long terme (DLT).

Une DLT-eCB a d'abord été observée dans le striatum dorsal et le Nucleus Accumbens (43,44), puis dans l'amygdale, l'hippocampe et le néocortex (45-47) et dernièrement dans le cervelet (48).

En règle la DLT-eCB présente les caractéristiques suivantes i) son induction exige l'activation de CB1Rs présynaptiques, d'où une diminution de la libération des neurotransmetteurs ; mais une fois la DLT-eCB installée l'activation des CB1Rs n'est plus nécessaire ii) comme pour les DSE / DSI, l'eCB est produit dans le neurone postsynaptique en réponse à une augmentation des ions Ca^{2+} cytosoliques et/ou à l'activation de récepteurs métabotropiques, et en particulier les mGluR1/5 iii) en revanche l'induction d'une DLT-eCB ne requiert pas l'activation de récepteurs glutamatergiques postsynaptiques, de type NMDA, alors que celle-ci est nécessaire dans diverses formes communes de la DLT.

La DLT-eCB cérébelleuse fait exception : elle est exprimée postsynaptiquement.

2. Striatum dorsal et Nucleus Accumbens (DLT homosynaptique)

2.1. Le striatum dorsal et le Nucleus Accumbens (NAcc), dit aussi striatum ventral, ont un rôle important dans les comportements dirigés vers un but. Le striatum dorsal est impliqué dans la planification des mouvements et dans l'apprentissage moteur gouverné par les récompenses, et il reçoit des afférences glutamatergiques du cortex cérébral et du thalamus (49). Le NAcc intervient dans la régulation des expressions émotionnelles et motivationnelles, et il reçoit des afférences glutamatergiques du cortex préfrontal, de l'hippocampe et de l'amygdale (50). Les neurones principaux de ces deux structures sont des "neurones épineux"^(h), GABAergiques.

(g) IPSCs : inhibitory postsynaptic currents

(h) neurones épineux : les dendrites de ces neurones présentent de nombreuses épines distales, d'où leur nom

2.2. **Striatum dorsal** (figure 5a)

Une stimulation de haute fréquence des afférences glutamatergiques corticales du striatum dorsal y induit une DLT de la transmission entre ces afférences et les neurones épineux (51). Cette DLT requiert la convergence de différents signaux postsynaptiques : l'activation des canaux calciques voltage-dépendants de type L (52), des récepteurs glutamatergiques métabotropiques du groupe I (mGluR1/5) (53), et des récepteurs dopaminergiques de type D2 (54).

Le fait que les inducteurs de cette DLT soient postsynaptiques suggère évidemment qu'elle dépend d'un messager rétrograde, libéré par les neurones épineux. Diverses observations ont montré qu'il s'agit d'un eCB, dont les suivantes i) les CBR1s sont très nombreux dans le striatum dorsal, et leur activation y réduit la libération du glutamate (voir tableau 1) ii) une dépolarisation de la membrane des neurones épineux ou l'activation des

récepteurs D2 y induit la synthèse de l'anandamide (16,55) iii) l'induction de la DLT striatale est bloquée par un antagoniste des CBR1s (le rimonabant) ou par la délétion du gène de ces récepteurs (43), ou encore par l'inhibition des transporteurs de l'anandamide (56).

2.3. **Nucleus Accumbens** (figure 5b)

L'équipe de *Marzoni* a montré (chez la souris) qu'une stimulation répétitive de faible fréquence, comparable à la fréquence naturelle, des afférences glutamatergiques des neurones épineux du Nucleus Accumbens induit également une DLT médiée de façon rétrograde par un eCB produit par les neurones épineux (44). Des résultats identiques ont été ensuite obtenus chez le rat (57).

A la différence de la DLT striatale, la DLT accumbique résulte uniquement de l'activation des récepteurs mGluR5.

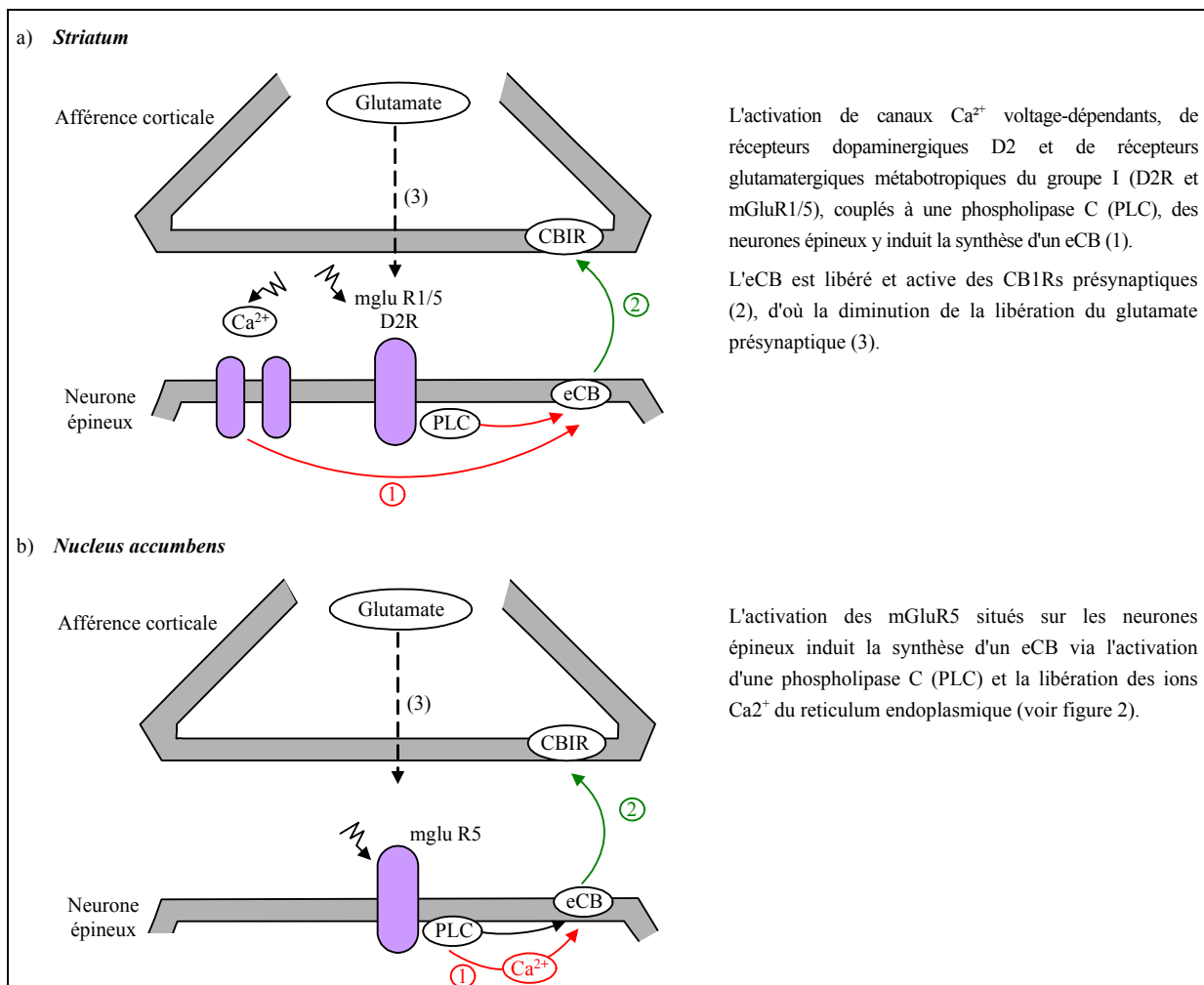


Figure 5. DLT homosynaptique.

3. Hippocampe et amygdale basolatérale (DLT hétérosynaptique)

Très vite après la découverte des DLT-eCB striatales, deux autres équipes ont identifié une DLT-eCB dans l'hippocampe (46) et l'amygdale basolatérale (45). Dans les deux cas la DLT est hétérosynaptique : l'activation répétée des afférences excitatrices des neurones principaux induit une DLT des synapses inhibitrices voisines.

3.1. Hippocampe (figure 6a)

Rappelons que i) l'hippocampe a un rôle crucial dans la mémoire épisodique⁽ⁱ⁾ ii) ses neurones principaux sont des neurones pyramidaux, et ce sont les seuls neurones glutamatergiques et les seuls neurones de projection de l'hippocampe iii) les neurones pyramidaux du secteur CA1 de la corne d'Ammon reçoivent des afférences glutamatergiques issues du secteur CA3 (les collatérales

de Schäffer) ainsi que des afférences GABAergiques issues d'interneurones locaux.

Chevalyere et Castillo (46) ont montré que la stimulation répétée des collatérales de Schäffer, à des fréquences moyennes ou élevées (10-100 Hz), induit une diminution de l'activité d'interneurones GABAergiques exprimant la cholécystokinine, qui sont munis de nombreux récepteurs CB1.

L'induction de cette DLT passe par les étapes suivantes i) d'abord l'activation répétée des collatérales de Schäffer induit la synthèse du 2-AG dans les dendrites des neurones pyramidaux, via l'activation de mGluR1/5 et l'augmentation du Ca^{2+} cytosolique ii) puis le 2-AG diffuse localement et se fixe sur les récepteurs CB1 situés sur les terminaisons des interneurones GABAergiques qui contactent les neurones pyramidaux (46,58).

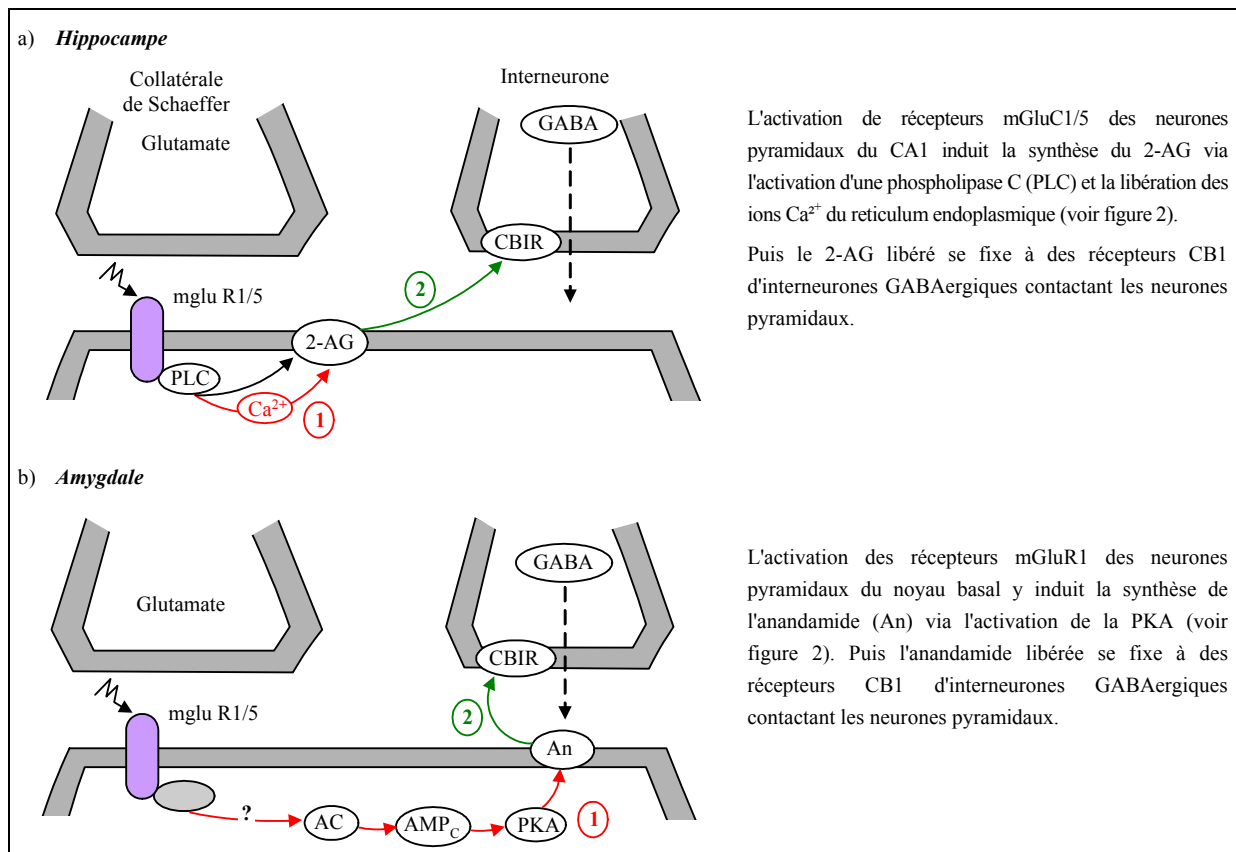


Figure 6. DLT hétérosynaptique.

(i) mémoire épisodique : le système de mémoire épisodique enregistre à long terme des événements personnellement vécus et des informations acquises dans un contexte spatio-temporel particulier ; la récupération de ces souvenirs implique non seulement l'information cible mais aussi l'information contextuelle (le moment, le lieu et les événements contemporains).

3.2. Amygdale basolatérale (figure 6b)

L'amygdale basolatérale – constituée par les noyaux basal, basolatéral et basal accessoire – a un rôle crucial dans l'acquisition, le stockage et l'expression de la mémoire émotionnelle. En outre, du fait de ses connexions avec l'hippocampe, elle établit des associations entre les événements motivationnels et les stimulus "neutres" qui annoncent ces événements.

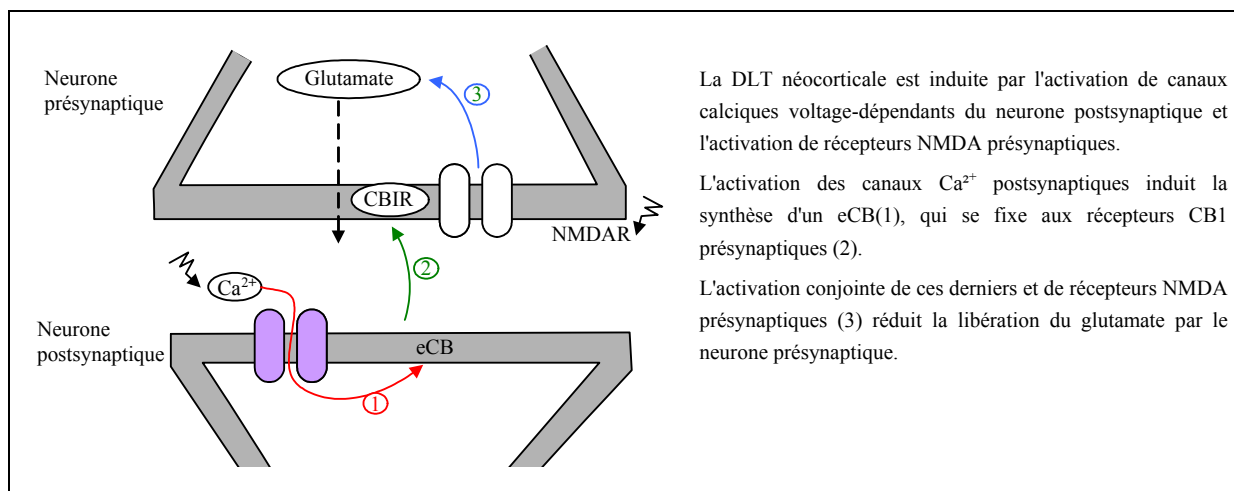
L'équipe de *B. Lutz* a montré qu'une stimulation à faible fréquence (1Hz) des afférences glutamatergiques des neurones principaux du noyau basal y induit une DLT, et que celle-ci est abolie par l'inhibition des récepteurs CB1 ou leur délétion (45,59).

A la différence de la DLT-eCB hippocampique, seule l'activation des récepteurs mGluR1 est requise pour la DLT-eCB amygdalienne, et l'eCB impliqué est l'anandamide. Une autre différence est que la synthèse de l'anandamide dépend de l'activation de la PKA (voir page 2), et il reste à savoir comment l'activation des mGluR1 conduit à celle de la PKA.

4. DLT "timing-dependent" néocorticale (figure 7)

Une forme singulière de plasticité synaptique, dite *spike-timing-dependent-plasticity* (STDP), est induite par l'activation répétée et presque simultanée du neurone présynaptique et du neurone postsynaptique. La nature de cette plasticité, PLT^(j) ou DLT, et son amplitude dépendent du *timing*. En règle une DLT se développe si les activations du neurone postsynaptique précèdent celles du neurone présynaptique (60), ce qui suggère l'intervention d'un messager rétrograde.

Sjöström et coll. (47) ont montré qu'un eCB est le messager rétrograde impliqué dans la DLT de la transmission entre deux neurones pyramidaux de la couche V de cortex visuel. La synthèse postsynaptique de l'eCB dépend de l'activation de canaux calciques voltage-dépendants ; et l'induction de la DLT dépend non seulement de l'activation des récepteurs CB1 présynaptiques mais aussi de l'activation de récepteurs NMDA^(k) présynaptiques, qui se comportent ainsi en "autorécepteurs".



La DLT néocorticale est induite par l'activation de canaux calciques voltage-dépendants du neurone postsynaptique et l'activation de récepteurs NMDA présynaptiques.

L'activation des canaux Ca^{2+} postsynaptiques induit la synthèse d'un eCB(1), qui se fixe aux récepteurs CB1 présynaptiques (2).

L'activation conjointe de ces derniers et de récepteurs NMDA présynaptiques (3) réduit la libération du glutamate par le neurone présynaptique.

Figure 7. DLT "timing dependent" néocorticale.

(j) PLT : Potentialisation à long terme

(k) NMDA : récepteurs glutamatergiques ionotropiques

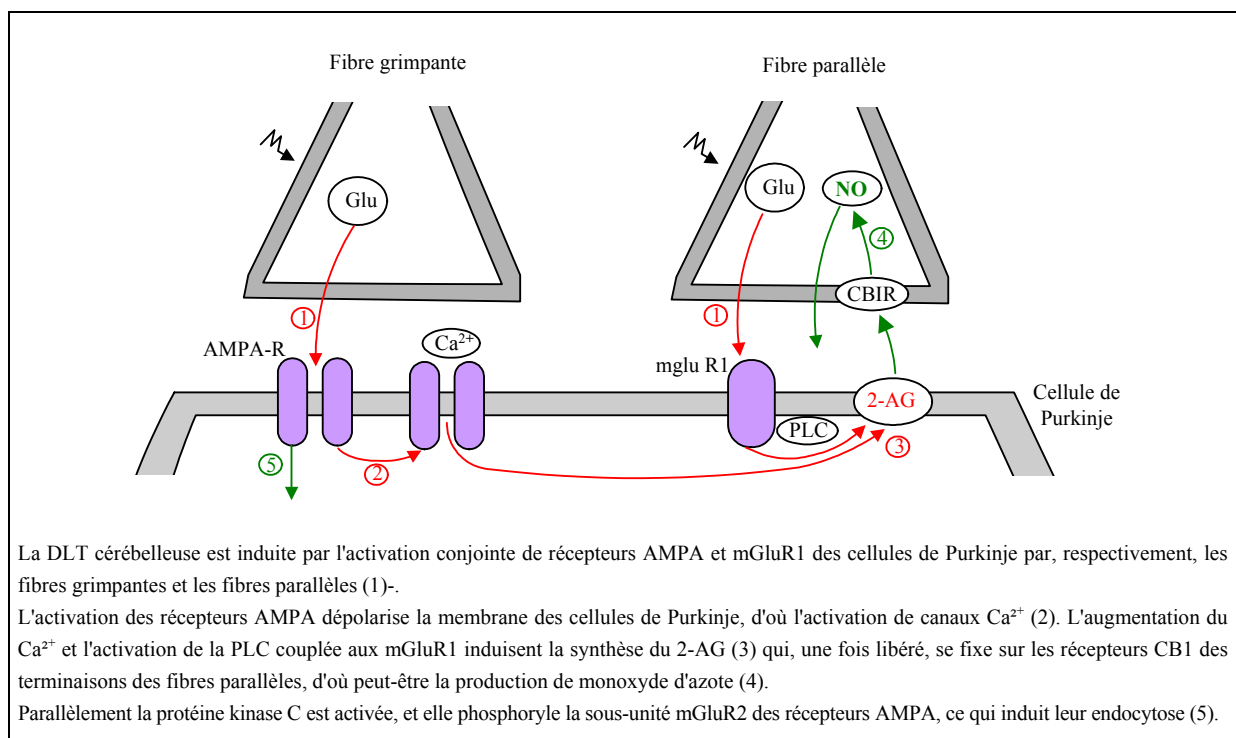
5. DLT cérébelleuse (figure 8)

Une DLT de la transmission entre fibres parallèles et cellules de Purkinje du cervelet a été identifiée il y a plus de vingt ans (61,62), et elle est tenue pour jouer un rôle important dans l'apprentissage moteur (63).

Cette DLT est induite par l'activation simultanée de fibres grimpantes et de fibres parallèles, et trois signaux sont nécessaires : i) un influx important d'ions Ca^{2+} dans les cellules de Purkinje, résultant de l'activation de récepteurs glutamatergiques ionotropiques de type AMPA par les fibres grimpantes ii) une activation de récepteurs mGluR1 des cellules de Purkinje par les fibres parallèles iii) et la production de monoxyde d'azote, dont la source est discutée (64). Ces trois signaux induisent l'activation

de la protéine kinase C, d'où une phosphorylation de la sous-unité GluR2 des récepteurs AMPA, et finalement l'endocytose des récepteurs AMPA phosphorylés. La DLT cérébelleuse s'exprime donc **postsynaptiquement**, ce qui la différencie des autres formes de DLT-eCB.

Safo et Regher (48,65) ont montré que cette DLT cérébelleuse implique la libération d'un eCB par les cellules de Purkinje, que cet eCB est le 2-AG, et que celui-ci agit sur des récepteurs CB1 situés sur les terminaisons des fibres parallèles (les fibres grimpantes en sont dépourvues). Ils suggèrent aussi que l'activation des récepteurs CB1 présynaptiques induit la synthèse du monoxyde d'azote, via l'activation de la NO-synthase.



La DLT cérébelleuse est induite par l'activation conjointe de récepteurs AMPA et mGluR1 des cellules de Purkinje par, respectivement, les fibres grimpantes et les fibres parallèles (1)-.

L'activation des récepteurs AMPA dépolarise la membrane des cellules de Purkinje, d'où l'activation de canaux Ca^{2+} (2). L'augmentation du Ca^{2+} et l'activation de la PLC couplée aux mGluR1 induisent la synthèse du 2-AG (3) qui, une fois libéré, se fixe sur les récepteurs CB1 des terminaisons des fibres parallèles, d'où peut-être la production de monoxyde d'azote (4).

Parallèlement la protéine kinase C est activée, et elle phosphoryle la sous-unité mGluR2 des récepteurs AMPA, ce qui induit leur endocytose (5).

Figure 8. La DLT cérébelleuse.

REFERENCES

1. Gaoni Y., Mechoulam R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashich. J Am Chem Soc 1964 ; 86 : 1646-1647.
2. Matsuda L.A., Lolait S.J., Brownstein M.J. et al. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. Nature 1990 ; 346 : 561-564.
3. Munro S., Thomas K.L., Aba-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. Nature 1993 ; 365 : 61-65.
4. Freund T.F., Katona I., Piomelli D. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. Physiol Rev 2003 ; 83 : 1017-1066.
5. Van Sickle M.D., Duncan M., Kingsley P.J. et al. Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. Science 2005 ; 310 : 329-332.

6. Devane W.A., Hanus L., Breuer A. et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992 ; 258 : 1946-1949.
7. Mechoulam R., Ben-Shabat S., Hanus L. et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol* 1995 ; 50 : 83-90.
8. Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signaling. *Nat Rev Neurosci* 2003 ; 4 : 873-884.
9. Ligresti A., Cascio M.G., Di Marzo V. Endocannabinoid metabolic pathways and enzymes. *Curr Drug Targets* 2005 ; 4 : 615-623.
10. Senogles S.E. The D₂ dopamine receptor stimulates phospholipase D activity : a novel signalling pathway for dopamine. *Mol Pharmacol* 2000 ; 58 : 455-462.
11. Hernandez-Lopez S. et al. D₂ dopamine receptors in striatal medium spiny neurons reduce L-type Ca²⁺ currents and excitability via a novel PCLβ1-IP₃-calcineurin-signaling. *J Neurosci* 2000 ; 20 : 8987-8995.
12. Okamoto Y., Morishita J., Tsuboi K. et al. Molecular characterization of a phospholipase D generating anandamide and its congeners. *J Biol Chem* 2004 ; 279 : 5298-5305.
13. 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 : 463-468.
14. Doherty J., Dingledine R. Functional interactions between cannabinoids and metabotropic glutamate receptors in the central nervous system. *Curr Opin Neurobiol* 2003 ; 3 : 46-53.
15. Stella N., Piomelli D. Receptor-dependent formation of endogenous cannabinoids in cortical neurons. *Eur J Pharmacol* 2001 ; 425 : 189-196.
16. Giuffrida A., Parsons L.H., Kerr T.M. et al. Dopamine activation of endogenous cannabinoid signalling in dorsal striatum. *Nat Neurosci* 1999 ; 2 : 358-363.
17. Beltramo M. et al. Functional role of high-affinity anandamide transport, as revealed by selective inhibition. *Science* 1997 ; 277 : 1094-1097.
18. Hillard C.J., Edgemond W.S., Jarrahian A., Campbell W.B. Accumulation of *N*-arachidonylethanolamide (anandamide) into cerebellar granule cells occurs via facilitated diffusion. *J Neurochem* 1997 ; 69 : 631-638.
19. Dinh T.P. et al. Brain monoglyceride lipase participating in endocannabinoid inactivation. *PNAS* 2002 ; 99 : 10819-10824.
20. Bracey M.H., Hanson M.A., Masuda K.R. et al. Structural adaptations in a membrane enzyme that terminates endocannabinoid signalling. *Science* 2002 ; 298 : 1793-1796.
21. Howlett A.C., Barth T.I., Bonner T.I. et al. International Union of Pharmacology XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev* 2002 ; 54 : 161-202.
22. Pirot S. Intérêt des antagonistes cannabinoïdes dans la dépression. *Neuropsychiatrie Tendances et Débats* 2006 ; 29 : 37-44.
23. Schlicker E., Kathmann M. Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors. *TINS* 2001 ; 22 : 565-572.
24. Doherty J., Dingledine R. Functional interactions between cannabinoid and metabotropic glutamate receptors in the central nervous system. *Curr Opin Pharmacol* 2003 ; 3 : 46-53.
25. Llano I., Leresche N., Marty A. Calcium entry increases the sensitivity of cerebellar Purkinje cells to applied GABA and decreases inhibitory synaptic currents. *Neuron* 1991 ; 6 : 565-574.
26. Pitler T.A., Alger B.E. Postsynaptic spike firing reduces synaptic GABA_A responses in hippocampal pyramidal cells. *J Neurosci* 1992 ; 12 : 4122-4132.
27. Kreitzer A.C., Regehr W.G. Retrograde inhibition of presynaptic calcium influx by endogenous cannabinoids at excitatory synapses onto Purkinje cells. *Neuron* 2001 ; 29 : 717-727.
28. Trettel J., Levine E.S. Endocannabinoids mediate rapide retrograde signaling at interneuron → pyramidal neuron synapses of the neocortex. *J Neurophysiol* 2003 ; 89 : 2334-2338.
29. Isokawa M., Alger B.E. Retrograde endocannabinoid regulation of GABAergic inhibition in the rat dentate gyrus granule cell. *J Physiol* 2005 ; 567 : 1001-1010.
30. Ganovsky Y., Mades S., Misgeld U. Retrograde signalling changes the venue of postsynaptic inhibition in rat substantia nigra. *Neuroscience* 2003 ; 122 : 317-328.
31. Melis M., Pistis M., Perra S. et al. Endocannabinoids mediate presynaptic inhibition of glutamatergic transmission in rat ventral tegmental area dopamine neurons through activation of CB1 receptors. *J Neurosci* 2004 ; 24 : 53-62.
32. Ohno-Shosaku T., Tsubokawa H., Mizushima I. et al. Presynaptic cannabinoid sensitivity is a major determinant of depolarisation-induced retrograde suppression at hippocampal synapses. *J Neurosci* 2002 ; 22 : 3864-3872.
33. Wilson R.I., Nicoll R.A. Endocannabinoid signalling in the brain. *Science* 2002 ; 296 : 678-682.
34. Kreitzer A.C., Regehr W.G. Retrograde signaling by endocannabinoids. *Curr Opin Neurobiol* 2002 ; 12 : 324-330.
35. Diana M.A., Marty A. Endocannabinoid-mediated short-term synaptic plasticity : depolarization-induced suppression of inhibition (DSI) and depolarization-induced suppression of excitation (DSE). *Br J Pharmacol* 2004 ; 142 : 9-19.

36. Chevalyere V., Takahashi K.A., Castillo P.E. Endocannabinoid-mediated synaptic plasticity in the CNS. *Annu Rev Neurosci* 2006 ; 29 : 37-76.
37. Wilson R.I., Nicoll R.A. Endogenous cannabinoids mediate retrograde signalling at hippocampal synapses. *Nature* 2001 ; 410 : 588-592.
38. Ohno-Shosaku T., Maejima T., Kano M. Endogenous cannabinoids mediate retrograde signals from depolarized postsynaptic neurons to presynaptic terminals. *Neuron* 2001 ; 29 : 729-738.
39. Kreitzer A.C., Regehr W.G. Cerebellar depolarization-induced suppression of inhibition is mediated by endogenous cannabinoids. *J Neurosci* 2001 ; 21 : RC174.
40. Diana M.A., Levenes C., Mackie K., Marty A. Short-term retrograde inhibition of GABAergic synaptic currents in rat Purkinje cells is mediated by endogenous cannabinoids. *J Neurosci* 2002 ; 22 : 200-208.
41. Kreitzer A.C., Regehr W.G. Retrograde inhibition of presynaptic calcium influx by endogenous cannabinoids at excitatory synapses on Purkinje cells. *Neuron* 2001 ; 29 : 717-727.
42. Gederman G.L., Lovinger D.M. Emerging roles of endocannabinoids in long-term synaptic plasticity. *Br J Pharmacol* 2003 ; 140 : 781-789.
43. Gederman G.L., Ronesi J., Lovinger D.M. Postsynaptic endocannabinoid release is critical to long-term depression in the striatum. *Nat Neurosci* 2002 ; 5 : 446-451.
44. Robbe D., Kopf M., Remaury A. et al. Endogenous cannabinoids mediate long-term synaptic depression in the nucleus accumbens. *PNAS* 2002 ; 99 : 8384-8388.
45. Marsicano C., Wotjak C.T., Azad S.C. et al. The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature* 2002 ; 418 : 530-534.
46. Chevalyere V., Castillo P.E. Heterosynaptic LTD of hippocampal GABAergic synapses : a novel role of endocannabinoids in regulating excitability. *Neuron* 2003 ; 38 : 461-472.
47. Sjostrom P.J., Turrigiano G.G., Nelson S.B. Neocortical LTD via coincident activation of presynaptic NMDA and cannabinoid receptors. *Neuron* 2003 ; 39 : 641-654.
48. Safo P.K., Regehr W.G. Endocannabinoids control the induction of cerebellar LTD. *Neuron* 2005 ; 48 : 647-659.
49. Schultz W., Tremblay L., Hollerman J.R. Changes in behavior-related neuronal activity in the striatum during learning. *TINS* 2003 ; 26 : 321-328.
50. Nestler E.J. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nat Rev Neurosci* 2001 ; 2 : 119-128.
51. Lovinger D.M., Tyler E.C., Merritt A. Short and long-term synaptic depression in rat neostriatum. *J Neurophysiol* 1993 ; 70 : 1937-1949.
52. Choi S., Lovinger D.M. Decreased probability of neurotransmitter release underlies striatal long-term depression and postnatal development of corticostriatal synapses. *PNAS* 1997 ; 94 : 2665-2670.
53. Gubellini P., Saule E., Centonze D. et al. Selective involvement of mGlu1 receptors in corticostriatal LTD. *Neuropharmacology* 2001 ; 40 : 839-846.
54. Calabresi P., Saiardi A., Pisani A. et al. Abnormal synaptic plasticity in the striatum of mice lacking dopamine D2 receptors. *J Neurosci* 1997 ; 17 : 4536-4544.
55. DiMarzo V., Fontana A., Cadas H. et al. Formation and inactivation of endogenous cannabinoid anandamide in central neurons. *Nature* 1994 ; 372 : 686-691.
56. Ronesi J., Gerdeman G.L., Lovinger D.M. Disruption of endocannabinoid release and striatal long-term depression by postsynaptic blockade of endocannabinoid membrane transport. *J Neurosci* 2004 ; 24 : 1673-1679.
57. Hoffman A.F., Oz M., Caulder T., Lupica C.R. Functional tolerance and blockade of long-term depression at synapses in the nucleus accumbens after chronic cannabinoid exposure. *J Neurosci* 2003 ; 23 : 4815-4820.
58. Edwards D.A., Kim J., Alger B.E. Multiple mechanisms of endocannabinoid response initiation in hippocampus. *J Neurophysiol* 2006 ; 95 : 67-75.
59. Azad S.C., Monory K., Marsicano G. et al. Circuitry for associative plasticity in the amygdala involves endocannabinoid signalling. *J Neurosci* 2004 ; 24 : 9953-9961.
60. Sjostrom P.J., Nelson S.B. Spike timing, calcium signals and synaptic plasticity. *Curr Opin Neurobiol* 2003 ; 12 : 305-314.
61. Ito M., Sakurai M., Tongroach P. Climbing fibre induced depression of both mossy fibre responsiveness and glutamate sensitivity of cerebellar Purkinje cells. *J Physiol* 1982 ; 324 : 113-134.
62. Ito M. Long-term depression. *Ann Rev Neurosci* 1989 ; 85-102.
63. Ito M. Cerebellar long-term depression : characterization, signal transduction, and function roles. *Physiol Rev* 2001 ; 81 : 1143-1195.
64. Shin J.H., Linden D.J. An NMDA receptor/nitric oxide cascade is involved in cerebellar LTD but is not localized to the parallel fiber terminal. *J Neurophysiol* 2005 ; 94 : 4281-4289.
65. Safo P.X., Regehr W.G. Endocannabinoids control the induction of cerebellar LTD. *Neuron* 2005 ; 48 : 647-659.

Mots clés : cannabinoïdes, récepteurs CBI, plasticité synaptique à court terme, plasticité synaptique à long terme