

**[Endocannabinoids: therapeutic openings in chronic liver diseases.]**

Sophie Lotersztajn, Fatima Teixeira-Clerc, Christophe Hezode, Jeanne Tran van Nhieu, Vanessa Deveaux, Ariane Mallat

► **To cite this version:**

Sophie Lotersztajn, Fatima Teixeira-Clerc, Christophe Hezode, Jeanne Tran van Nhieu, Vanessa Deveaux, et al.. [Endocannabinoids: therapeutic openings in chronic liver diseases.]. *Gastroentérologie Clinique et Biologique / Research and Clinics in Hepatology and Gastroenterology*, Elsevier Masson, 2007, 31 (3), pp.255-8. inserm-00130029

**HAL Id: inserm-00130029**

**<https://www.hal.inserm.fr/inserm-00130029>**

Submitted on 5 Oct 2007

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## LE SYSTEME CANNABINOÏDE : PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES AU COURS DES HEPATOPATHIES CHRONIQUES

### Endocannabinoids : Therapeutic openings in chronic liver diseases

Sophie Lotersztajn<sup>1,2,3</sup>, Fatima Teixeira-Clerc<sup>1,2</sup>, Christophe Hezode<sup>1,2,3</sup>, Jeanne Tran Van Nhieu<sup>1,2,4</sup>, Vanessa Deveaux<sup>1,2</sup>, Ariane Mallat<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> INSERM, U841, Créteil, F-94010 France;

<sup>2</sup> Université Paris XII-Val de Marne, 94000 Créteil, France

<sup>3</sup> AP-HP, Hôpital Henri Mondor, Service d'Hépatologie et de Gastroentérologie, 94000 Créteil

<sup>4</sup> AP-HP, Hôpital Henri Mondor, Département de Pathologie, 94000 Créteil, France

Correspondance : Ariane MALLAT

Service d'Hépatologie et de Gastroentérologie

Hôpital Henri Mondor

94000 Créteil.

Mèl : [ariane.mallat@hmn.aphp.fr](mailto:ariane.mallat@hmn.aphp.fr).

Tél : +33 (0)1 49 81 23 67

Sophie Lotersztajn : [sophie.lotersztajn@creteil.inserm.fr](mailto:sophie.lotersztajn@creteil.inserm.fr)

Fatima Teixeira-Clerc : [fatima.teixeira@creteil.inserm.fr](mailto:fatima.teixeira@creteil.inserm.fr)

Christophe Hezode : [christophe.hezode@hmn.aphp.fr](mailto:christophe.hezode@hmn.aphp.fr)

Jeanne Tran Van Nhieu : [Jeanne.tran-van-nhieu@hmn.aphp.fr](mailto:Jeanne.tran-van-nhieu@hmn.aphp.fr)

Vanessa Deveaux : [vanessa.deveaux@hmn.aphp.fr](mailto:vanessa.deveaux@hmn.aphp.fr)

**Titre courant** : Cannabinoïdes et hépatopathies chroniques

Ce travail a été soutenu par l'INSERM, l'Université Paris-Val-de-Marne, l'Agence Nationale de la Recherche, l'Association pour la Recherche sur le Cancer et Sanofi-Aventis.

Le cannabis (marijuana, *Cannabis sativa*) est utilisé depuis l'antiquité comme substance psychoactive récréative, mais également en médecine traditionnelle pour ses effets orexigènes et antalgiques (1, 2). Le principal composé actif du cannabis, le  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) n'a cependant été isolé qu'en 1964. La compréhension des mécanismes d'action des phytocannabinoïdes a connu un essor considérable depuis les années quatre-vingt dix, avec le clonage de deux récepteurs spécifiques, CB1 et CB2, suivi de l'identification de ligands endogènes de ces récepteurs, les endocannabinoïdes. Ce système a depuis été progressivement impliqué dans de très nombreux processus physiopathologiques, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives thérapeutiques (1, 2). L'hépatologie n'est pas en reste, avec en l'espace de cinq ans, l'identification d'un rôle clef des cannabinoïdes dans la physiopathologie de l'hypertension portale, de la stéatose et de la fibrogenèse hépatique (3).

## **LE SYSTEME ENDOCANNABINOÏDE**

Les récepteurs CB1 et CB2 appartiennent à la superfamille des récepteurs couplés aux protéines G (1, 2). CB1 est principalement exprimé dans le système nerveux central et relaie notamment les effets psychoactifs, analgésiques, anti-émétiques et orexigènes des cannabinoïdes. Ces fonctions sont utilisées en thérapeutique, avec le nabilone et le dronabinol (THC de synthèse), approuvés aux USA et au Canada dans le traitement des vomissements chimio-induits et de l'anorexie au stade de Sida, et un extrait de cannabis (Sativex®), proposé comme antalgique en spray au cours de la sclérose en plaques au Canada depuis juin 2005. Le récepteur CB2 prédomine dans les cellules du système immunitaire et intervient notamment dans la régulation de la réponse immune et inflammatoire (1, 2). Les fonctions spécifiques de ces deux récepteurs peuvent aujourd'hui être déterminées à l'aide d'agonistes ou d'antagonistes spécifiques ou d'animaux génétiquement invalidés pour l'un ou l'autre

récepteur (4-7). Ces outils ont également permis de définir les grandes voies de signalisation couplées à ces récepteurs, notamment l'adénylate cyclase, la PI3 kinase, les MAP kinases ou encore les canaux calciques ou potassiques.

L'identification de CB1 et CB2 a naturellement conduit à rechercher des ligands endogènes de ces récepteurs. Ces endocannabinoïdes sont des molécules lipidiques, parmi lesquelles l'anandamide et le 2-arachidonoyl glycérol, sont les mieux caractérisées (1, 8). L'anandamide, dérivé du métabolisme de la phosphatidyl éthanolamine, est un puissant agoniste de CB1, tandis que le 2-arachidonylglycérol, dérivé du diacyl glycérol, a une affinité équivalente pour les deux récepteurs. Ces molécules sont synthétisées à la demande, immédiatement excrétées pour exercer leurs effets et rapidement captées par des transporteurs cellulaires sélectifs pour être dégradés par des hydrolases intracellulaires. Les fonctions des autres ligands de CB1 et CB2 identifiés restent à ce jour indéterminées (1, 8).

Les travaux récents indiquent clairement que les récepteurs des cannabinoïdes et leurs ligands sont de fait exprimés dans la plupart des tissus et interviennent dans des processus physiopathologiques très variés, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives thérapeutiques (1, 2), comme en témoignent les quelques exemples suivants. Le rimonabant, chef de file des antagonistes sélectifs de CB1 vient ainsi d'obtenir un avis favorable de l'agence européenne du médicament dans le traitement du surpoids et du syndrome cardio-métabolique (9-12). Le système cannabinoïde colique est activé au cours de la recto-colite hémorragique et plusieurs études ont montré que les agonistes CB1, les agonistes CB2 et les inhibiteurs de la dégradation de l'anandamide exercent des effets protecteurs dans différents modèles expérimentaux (2, 13, 14). Enfin, des travaux pré-cliniques indiquent que les agonistes CB2 diminuent la perte osseuse dans les modèles expérimentaux d'ostéoporose et préviennent la progression de l'athérosclérose (15, 16).

## **FOIE ET SYSTEME CANNABINOÏDE**

Les premiers travaux sur les effets hépatiques des cannabinoïdes restent relativement récents, sans doute en raison du faible niveau d'expression des récepteurs CB1 et CB2 dans le foie normal (17-19). Toutefois, plusieurs équipes, dont la notre, ont montré que le système cannabinoïde hépatique est activé au cours des hépatopathies chroniques (17, 19-21, 22). Il existe en effet une induction marquée des récepteurs CB1 et CB2 dans le foie de cirrhose, et la production d'anandamide est significativement augmentée dans les monocytes de patients cirrhotiques ainsi que dans le foie stéatosique de souris soumises à un régime hyperlipidique. Ces observations ont été à l'origine de l'étude du rôle des cannabinoïdes au cours des hépatopathies chroniques.

## **CANNABINOÏDES ET STEATOPATHIE METABOLIQUE**

Conséquence fréquente du syndrome d'insulino-résistance et de l'obésité, la stéatopathie métabolique est associée à un risque d'évolution cirrhogène au stade de stéato-hépatite non alcoolique (23). De très nombreuses données indiquent aujourd'hui que les cannabinoïdes interviennent dans la genèse de la stéatose en interférant avec la prise alimentaire, le métabolisme glucido-lipidique périphérique et la lipogenèse hépatique (24-26, 27, 28).

### ***Effets orexigènes des cannabinoïdes***

Phyto et endocannabinoïdes stimulent la prise alimentaire par l'intermédiaire de récepteurs CB1 centraux, chez l'homme et le rongeur (27, 28). Cet effet orexigène s'inscrit dans un réseau complexe d'interactions avec les peptides régulant l'appétit. Le système endocannabinoïde central est activé au cours de l'obésité expérimentale et contribue à

l'hyperphagie observée dans cette situation. Chez la souris obèse, l'administration de rimonabant, antagoniste sélectif de CB1, provoque une hypophagie transitoire qui ne peut expliquer complètement la perte de poids prolongée induite par la molécule suggérant l'existence d'effets périphériques des récepteurs CB1 sur le métabolisme énergétique (27, 28). Cette hypothèse a récemment été étayée dans plusieurs études.

### ***Effets des cannabinoïdes sur la lipogenèse périphérique***

De fait, il est aujourd'hui admis que les récepteurs CB1 ont également un effet direct sur la lipogenèse adipocytaire. Ces récepteurs sont en effet exprimés dans les adipocytes et induits dans les modèles expérimentaux d'obésité. Ils réduisent la production adipocytaire d'adiponectine, une adipokine hypolipémiante (25) et diminuent la lipolyse en inhibant le cycle d'oxydation des acides gras dans la mitochondrie (29).

### ***Régulation du métabolisme glucidique***

Les modèles murins d'obésité sont associés à un état d'insulino-résistance marqué par une hyperinsulinémie, une hyperglycémie, une hypertriglycémie et une élévation du HDL-cholestérol. L'administration de rimonabant normalise ces paramètres et augmente la captation de glucose par le muscle squelettique (30). Cet effet pourrait contribuer à l'amélioration du métabolisme glucidique induite par la molécule.

### ***Régulation de la stéatogenèse hépatocytaire***

Le groupe de G Kunos a récemment montré que les récepteurs CB1 sont également présents sur les hépatocytes, notamment dans les régions périveinulaires, et qu'ils activent les facteurs transcriptionnels et les enzymes clés de la synthèse des acides gras dans *in vitro* (17). Dans le modèle murin d'obésité induite par un régime hyperlipidique, il existe une surexpression des

récepteurs CB1 hépatocytaires et de l'anandamide hépatique, associée à une synthèse accrue d'acides gras et de triglycérides dans l'hépatocyte et à une stéatose (17). Ces anomalies métaboliques disparaissent chez les souris invalidées pour le récepteur CB1, démontrant le caractère CB1-dépendant de la stéatogénèse dans cette situation. Cette étude importante invite à évaluer l'efficacité des antagonistes CB1 dans la prise en charge de la stéatopathie métabolique.

### ***Données cliniques***

Les résultats des quatre essais de phase III évaluant l'efficacité du rimonabant dans des populations de patients obèses avec ou sans co-morbidités sont concordants avec les données expérimentales. Globalement, une posologie quotidienne de 20 mg de rimonabant provoque une perte de poids significative de 5 à 10 % par rapport au placebo, associée à une amélioration des paramètres d'insulino-résistance (9-12). De plus, dans un essai évaluant l'efficacité de la molécule sur le sevrage tabagique, le rimonabant améliorait significativement la probabilité de sevrage en évitant la prise de poids associée à l'arrêt du tabac

## **CANNABINOIDES ET HYPERTENSION PORTALE**

Des effets hypotenseurs de l'anandamide ont été largement décrits dans des modèles de choc hémorragique, endotoxinémique ou cardiogénique, ainsi que dans différents modèles d'hypertension artérielle (2). Cette hypotension a été rattachée à un effet vasodilatateur dépendant des récepteurs CB1. Ces données ont conduit à évaluer l'impact du système cannabinoïde sur la physiopathologie de l'hypertension portale.

L'hypertension portale du cirrhotique provient d'une double composante associant d'une part une augmentation de la résistance intra-hépatique hépatique liée aux remaniements



architecturaux et à une vasoconstriction excessive des veinules portes et des capillaires sinusoides, et d'autre part à une vasodilatation artérielle, en particulier splanchnique, consécutive à une surproduction périphérique de molécules vasodilatatrices (31). Il a été montré que le rimonabant réduit la vasodilatation artérielle splanchnique et l'hypertension portale dans deux modèles expérimentaux de cirrhose (22). Ces résultats suggéraient qu'une activation du système cannabinoïde participe à la vasodilatation systémique provoquée par la cirrhose. A l'appui de cette hypothèse, les récepteurs CB1 sont induits dans les cellules endothéliales d'artères mésentériques et la concentration monocyttaire d'anandamide est plus élevée chez les malades cirrhotiques comparés aux témoins (21). Enfin, des données récentes indiquent l'anandamide provoque une vasodilatation sélective des artérioles mésentériques sans modifier la vasomotricité des artérioles périphériques (32). L'ensemble de ces résultats indique que l'anandamide a un effet vasodilatateur mésentérique marqué, dépendant de CB1, qui favorise le développement de l'hypertension portale.

## **CANNABINOIDES ET FIBROGENESE HEPATIQUE**

La fibrogenèse hépatique correspond à un processus dynamique de cicatrisation exagérée associant une augmentation de synthèse et une faillite des mécanismes de dégradation de la matrice extracellulaire. Les cellules étoilées du foie et les fibroblastes portaux jouent un rôle prépondérant dans ce double mécanisme. Au cours des hépatopathies chroniques, ces cellules acquièrent un phénotype myofibroblastique, prolifèrent et s'accumulent dans le foie, et synthétisent les principaux composants de la fibrose ainsi que les molécules bloquant sa dégradation (33).

Plusieurs équipes ont montré qu'il existe une surexpression de l'anandamide hépatique au cours de la cirrhose. Nous avons par ailleurs récemment observé que l'expression des récepteurs CB1 et CB2 est très augmentée dans le foie de cirrhose, en particulier dans les

cellules fibrogéniques (myofibroblastes hépatiques) responsables de la synthèse des composants de la fibrose (18, 19). Ces résultats nous ont conduit à évaluer le rôle du système cannabinoïde dans la fibrogenèse, selon une double approche expérimentale et clinique.

### ***Effet antifibrogénique du récepteur CB2***

Le rôle du récepteur CB2 a été étudié à l'aide d'animaux invalidés pour ce récepteur dans le modèle d'intoxication chronique par le tétrachlorure de carbone. Nous avons montré que ce récepteur réduit la progression de la fibrose expérimentale en réduisant la prolifération et en provoquant l'apoptose des myofibroblastes hépatiques (18). L'effet antiprolifératif du récepteur CB2 est relayé par la cyclo-oxygénase de type 2, un médiateur connu pour s'opposer à la prolifération des myofibroblastes hépatiques (34, 35, 36, 37), tandis que l'action proapoptotique de ce récepteur fait intervenir un stress oxydant (38).

### ***Effet profibrogénique du récepteur CB1***

Cette étude a été menée dans trois modèles usuels de fibrogenèse, intoxication par le tétrachlorure de carbone, ligature du cholédoque, et administration répétée de thioacétamide. Le rôle du récepteur CB1 a été apprécié en comparant des souris sauvages témoins, des souris sauvages traitées par un antagoniste spécifique du récepteur CB1 et des souris invalidées pour le récepteur CB1. Dans ces différents modèles, l'inactivation fonctionnelle ou génétique de CB1 réduit significativement la progression de la fibrose. Cet effet antifibrogénique est associé à une réduction de l'induction du TGF $\beta$ 1 dans le foie et à une accumulation moindre des myofibroblastes hépatiques dans les trois modèles (19). *In vitro*, le rimonabant réduit la prolifération des myofibroblastes hépatiques en culture. Ces résultats démontrent que le récepteur CB1 favorise la progression de la fibrogenèse en stimulant la prolifération des

cellules fibrogéniques et suggèrent que le rimonabant pourrait représenter un traitement antifibrosant efficace.

### *Impact du cannabis sur la progression de la fibrose au cours de l'hépatite chronique virale*

#### *C*

Afin d'étayer ces résultats sur le plan clinique, nous avons évalué l'impact de la consommation de cannabis sur la progression de la fibrose au cours de l'hépatite chronique C (39). L'étude a inclus deux cent soixante dix patients consécutifs atteints d'hépatite chronique virale C non traitée, de durée déterminée, ayant bénéficié d'une biopsie hépatique de qualité satisfaisante. Les données épidémiologiques usuelles ont été recueillies et un questionnaire standardisé a évalué la consommation d'alcool, de tabac et de cannabis durant la période d'exposition au virus C. Les patients ont été classés en trois groupes selon leur consommation de cannabis : non fumeurs (51%), fumeurs occasionnels (moins d'1 joint/jour : 17%) et fumeurs quotidiens (au moins un joint/jour pendant la durée de la maladie : 32%). La fibrose a été évaluée selon la classification en cinq stades de Métavir (F0-F4 ; F0 : absence de fibrose ; F4 : cirrhose). Deux critères de jugement ont été analysés : la vitesse de progression de la fibrose définie par le rapport entre le stade de fibrose et la durée estimée de la maladie, et la sévérité de la fibrose définie par un stade de fibrose  $\geq$ F3. En analyse multivariée, la consommation quotidienne de cannabis était un facteur prédictif indépendant de fibrose sévère ou de vitesse rapide de progression de la fibrose (39). Ces résultats viennent d'être confirmés dans une étude américaine indépendante présentée lors de la dernière réunion de l'AASLD (40).

Ces résultats confirment les données expérimentales démontrant les propriétés profibrogéniques du récepteur CB1. Au plan pratique, dans le cadre de la prise en charge des co-morbidités chez les patients atteints d'hépatite chronique C, il convient désormais de

recommander l'abstention d'un usage régulier de cannabis. La mise en évidence d'un lien entre système cannabinoïde et progression de la fibrose au cours de l'hépatite chronique C souligne par ailleurs l'intérêt thérapeutique potentiel des propriétés antifibrogéniques du rimonabant.

En résumé, nos travaux indiquent que le système cannabinoïde est activé au cours de la fibrogenèse et identifient un rôle opposé des deux récepteurs, associant un effet profibrosant de CB1 et un effet antifibrogénique de CB2, ouvrant ainsi des perspectives thérapeutiques nouvelles.

### **ENDOCANNABINOIDES ET FOIE : PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES**

Les progrès récents dans la compréhension des effets moléculaires des endocannabinoïdes font de ce système une voie de recherche prometteuse pour le développement de nouvelles approches thérapeutiques en hépatologie. Ces avancées surviennent de façon concomitante au développement d'agents pharmacologiques sélectifs des différents récepteurs, des voies de synthèse et de dégradation des endocannabinoïdes. Ainsi, des essais de phase III évaluant l'efficacité d'un antagoniste CB1 dans le traitement de la stéatopathie métabolique vont prochainement débiter. L'antagonisme CB1 pourrait également ouvrir une nouvelle approche dans la prise en charge de l'hypertension portale. Enfin, nos travaux expérimentaux et cliniques indiquent que l'antagonisme CB1, éventuellement combiné à terme à un agoniste CB2, pourrait représenter une avancée déterminante dans le traitement de la fibrose associée aux hépatopathies chroniques.

## REFERENCES

1. Piomelli D. The endocannabinoid system: a drug discovery perspective. *Curr Opin Investig Drugs* 2005;6:672-9.
2. Pacher P, Batkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev* 2006;58:389-462.
3. Mallat A, Lotersztajn S. Endocannabinoids as novel mediators of liver diseases. *J Endocrinol Invest* 2006;29:58-65.
4. Ledent C, Valverde O, Cossu G, Petitot F, Aubert JF, Beslot F, et al. Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB1 receptor knockout mice. *Science* 1999;283:401-4.
5. Buckley NE, McCoy KL, Mezey E, Bonner T, Zimmer A, Felder CC, et al. Immunomodulation by cannabinoids is absent in mice deficient for the cannabinoid CB(2) receptor. *Eur J Pharmacol* 2000;396:141-9.
6. Huffman JW. CB2 receptor ligands. *Mini Rev Med Chem* 2005;5:641-9.
7. Thakur GA, Nikas SP, Makriyannis A. CB1 cannabinoid receptor ligands. *Mini Rev Med Chem* 2005;5:631-40.
8. Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:771-84.
9. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005;365:1389-97.
10. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *Jama* 2006;295:761-75.
11. Despres JP, Golay A, Sjostrom L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005;353:2121-34.
12. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet* 2006;368:1660-72.

13. Kimball ES, Schneider CR, Wallace NH, Hornby PJ. Agonists of cannabinoid receptor 1 and 2 inhibit experimental colitis induced by oil of mustard and by dextran sulfate sodium. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;291:G364-71.
14. D'Argenio G, Valenti M, Scaglione G, Cosenza V, Sorrentini I, Di Marzo V. Up-regulation of anandamide levels as an endogenous mechanism and a pharmacological strategy to limit colon inflammation. *Faseb J* 2006;20:568-70.
15. Ofek O, Karsak M, Leclerc N, Fogel M, Frenkel B, Wright K, et al. Peripheral cannabinoid receptor, CB2, regulates bone mass. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:696-701.
16. Idris AI, van 't Hof RJ, Greig IR, Ridge SA, Baker D, Ross RA, et al. Regulation of bone mass, bone loss and osteoclast activity by cannabinoid receptors. *Nat Med* 2005;11:774-9.
17. Osei-Hyiaman D, Depetrillo M, Pacher P, Liu J, Radaeva S, Batkai S, et al. Endocannabinoid activation at hepatic CB(1) receptors stimulates fatty acid synthesis and contributes to diet-induced obesity. *J Clin Invest* 2005;115:1298-305.
18. Julien B, Grenard P, Teixeira-Clerc F, Van Nhieu JT, Li L, Karsak M, et al. Antifibrogenic role of the cannabinoid receptor CB2 in the liver. *Gastroenterology* 2005;128:742-55.
19. Teixeira-Clerc F, Julien B, Grenard P, Tran Van Nhieu J, Deveaux V, Li L, et al. CB1 cannabinoid receptor antagonism: a new strategy for the treatment of liver fibrosis. *Nat Med* 2006;12:671-6.
20. Ros J, Claria J, To-Figueras J, Planaguma A, Cejudo-Martin P, Fernandez-Varo G, et al. Endogenous cannabinoids: a new system involved in the homeostasis of arterial pressure in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology* 2002;122:85-93.
21. Fernandez-Rodriguez CM, Romero J, Petros TJ, Bradshaw H, Gasalla JM, Gutierrez ML, et al. Circulating endogenous cannabinoid anandamide and portal, systemic and renal hemodynamics in cirrhosis. *Liver Int* 2004;24:477-83.
22. Batkai S, Jarai Z, Wagner JA, Goparaju SK, Varga K, Liu J, et al. Endocannabinoids acting at vascular CB1 receptors mediate the vasodilated state in advanced liver cirrhosis. *Nat Med* 2001;7:827-32.
23. Browning JD, Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest* 2004;114:147-52.

24. Cota D, Marsicano G, Tschop M, Grubler Y, Flachskamm C, Schubert M, et al. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest* 2003;112:423-31.
25. Bensaïd M, Gary-Bobo M, Esclangon A, Maffrand JP, Le Fur G, Oury-Donat F, et al. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 increases Acrp30 mRNA expression in adipose tissue of obese fa/fa rats and in cultured adipocyte cells. *Mol Pharmacol* 2003;63:908-14.
26. Ravinet Trillou C, Delgorge C, Menet C, Arnone M, Soubrie P. CB1 cannabinoid receptor knockout in mice leads to leanness, resistance to diet-induced obesity and enhanced leptin sensitivity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:640-8.
27. Matias I, Di Marzo V. Endocannabinoids and the control of energy balance. *Trends Endocrinol Metab* 2007;18:27-37.
28. Pagotto U, Marsicano G, Cota D, Lutz B, Pasquali R. The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocr Rev* 2006;27:73-100.
29. Jbilo O, Ravinet-Trillou C, Arnone M, Buisson I, Bribes E, Peleraux A, et al. The CB1 receptor antagonist rimonabant reverses the diet-induced obesity phenotype through the regulation of lipolysis and energy balance. *Faseb J* 2005;19:1567-9.
30. Liu YL, Connoley IP, Wilson CA, Stock MJ. Effects of the cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 on oxygen consumption and soleus muscle glucose uptake in Lep(ob)/Lep(ob) mice. *Int J Obes (Lond)* 2005;29:183-7.
31. Mallat A. Hepatic stellate cells and intrahepatic modulation of portal pressure. *Digestion* 1998;59:416-9.
32. Domenicali M, Ros J, Fernandez-Varo G, Cejudo-Martin P, Crespo M, Morales-Ruiz M, et al. Increased anandamide induced relaxation in mesenteric arteries of cirrhotic rats: role of cannabinoid and vanilloid receptors. *Gut* 2005;54:522-7.
33. Lotersztajn S, Julien B, Teixeira-Clerc F, Grenard P, Mallat A. Hepatic fibrosis: molecular mechanisms and drug targets. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2005;45:605-28.
34. Gallois C, Habib A, Tao J, Moulin S, Maclouf J, Mallat A, et al. Role of NF-kappaB in the antiproliferative effect of endothelin-1 and tumor necrosis factor-alpha in human hepatic stellate Cells. Involvement of cyclooxygenase-2. *J Biol Chem* 1998;273:23183-90.

35. Davaille J, Gallois C, Habib A, Li L, Mallat A, Tao J, et al. Antiproliferative properties of sphingosine 1-phosphate in human hepatic myofibroblasts. A cyclooxygenase-2 mediated pathway. *J Biol Chem* 2000;275:34628-33.
36. Mallat A, Gallois C, Tao J, Habib A, Maclouf J, Mavier P, et al. Platelet-derived growth factor-BB and thrombin generate positive and negative signals for human hepatic stellate cell proliferation. Role of a prostaglandin/cyclic AMP pathway and cross-talk with endothelin receptors. *J Biol Chem* 1998;273:27300-5.
37. Mallat A, Fouassier L, Preaux AM, Gal CS, Raufaste D, Rosenbaum J, et al. Growth inhibitory properties of endothelin-1 in human hepatic myofibroblastic Ito cells. An endothelin B receptor-mediated pathway. *J Clin Invest* 1995;96:42-9.
38. Li L, Tao J, Davaille J, Feral C, Mallat A, Rieusset J, et al. 15-Deoxy-delta 12,14-prostaglandin j2 induces apoptosis of human hepatic myofibroblasts. a pathway involving oxidative stress independently of peroxisome-proliferator-activated receptors. *J Biol Chem* 2001;276:38152-8.
39. Hezode C, Roudot-Thoraval F, Nguyen S, Grenard P, Julien B, Zafrani ES, et al. Daily cannabis smoking as a risk factor for progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;42:63-71.
40. Ishida JH, Jin C, Bacchetti P, Tan V, Peters M, Terrault A. Influence of cannabis use on severity of hepatitis C disease. *Hepatology* 2007;44(Suppl 1):268.