



Le système endocannabinoïde dans l'obésité

Le système endocannabinoïde est impliqué dans la régulation de la balance énergétique et du métabolisme. Les endocannabinoïdes ont des effets centraux et ils stimulent l'appétit et augmentent la faim. Les différents composants du système endocannabinoïde se trouvent également dans plusieurs organes et tissus périphériques où ils peuvent altérer le métabolisme lipidique et glucidique.

L'obésité est associée à une hyperactivité du système endocannabinoïde avec des taux élevés dans la circulation et dans le tissu adipeux viscéral. L'accumulation de la graisse intra-abdominale est un des indicateurs de la dérégulation du système endocannabinoïde. Des nouvelles molécules structurellement proches des endocannabinoïdes et agissant plus en périphérie sur le métabolisme lipidique et glucidique, pourraient être un avenir du traitement de l'obésité.

OBÉSITÉ – UNE MALADIE MULTIFACTORIELLE

Le tissu adipeux a été longtemps considéré comme une simple accumulation de graisse. Cependant, nous découvrons son rôle dans le dérèglement du système hormonal, inflammatoire ou immunitaire. Les adipokines et cytokines, produites par le tissu adipeux, jouent un rôle dans le contrôle et la régulation de l'appétit et de l'équilibre énergétique, du métabolisme glucidique et lipidique, de la fonction neuroendocrinienne, de la reproduction, de l'immunité et de la fonction cardiovasculaire.¹

Dans cet article, nous résumons le système endocannabinoïde qui est également altéré chez les patients obèses et qui peut, à son tour, contribuer à la (dé)régulation de la balance énergétique et du métabolisme.

SYSTÈME ENDOCANNABINOÏDE

Depuis très longtemps, il a été observé chez les consommateurs de cannabis qu'il y avait une augmentation de la prise alimentaire. D'autre part, l'utilisation des vertus de la plante *Cannabis sativa* dans la pharmacopée chinoise remonte à plus de 2000 ans avant J.-C. Parmi ses différentes applications en médecine (traitement de la douleur, des spasmes et des convulsions, de l'asthme, de la dysenterie, des nausées et des vomissements), le cannabis a été également utilisé comme traitement de l'inappétence. Les cannabinoïdes endogènes (endocannabinoïdes), découverts après l'identification du principal constituant psychoactif du cannabis (Δ^9 -tétrahydrocannabinol), représentent une des trois familles de ligands cannabinoïdes.²

Le premier endocannabinoïde, arachidonoyl-éthanolamide (AEA), appelé aussi anandamide (ananda=bonheur), a été découvert en 1992; le 2-arachidonoyl-glycérol (2-AG) a été isolé peu après. Il s'agit des dérivés d'acides gras polyinsaturés: l'AEA est formé à partir de phospholipides membranaires provenant de l'acide arachidonique et le 2-AG est constitué à partir de triglycérides. Ils sont synthétisés et dégradés rapidement par les neurones et ne sont pas stockés dans des vésicules synaptiques.³

Rev Med Suisse 2013; 9: 653-7

Z. Pataky
E. Bobbioni-Harsch
A. Carpentier
A. Golay

The endocannabinoid system in obesity

The endocannabinoid system is involved in the regulation of energy balance and metabolism. Endocannabinoids have central effects with raising appetite and hunger. On the other hand, different components of the endocannabinoid system are also found in peripheral organs and tissues and they could impact the lipid and glucose metabolism.

Obesity is associated with an overactivity of the endocannabinoid system with increased both plasmatic and visceral adipose tissue levels. The amount of the intra-abdominal fat mass is an indicator of the peripheral endocannabinoid system dysregulation. Endocannabinoids-like molecules with more pronounced peripheral effects on lipids and glucose metabolism could be a new target of obesity treatment.



Le système endocannabinoïde comprend, à part ces ligands endogènes (AEA et 2-AG), des récepteurs spécifiques couplés à des protéines G (CB1 et CB2) et des enzymes capables d'intervenir dans la biosynthèse et dans la dégradation des ligands. Les ligands agissent localement sur les récepteurs CB1 et CB2, puis sont immédiatement métabolisés.⁴

Les endocannabinoïdes sont principalement produits dans divers endroits du système nerveux central. Les concentrations d'AEA dans le cerveau sont comparables à celles d'autres neurotransmetteurs et les concentrations les plus fortes sont au niveau de l'hippocampe, du cervelet et du cortex.³ Cependant, d'autres tissus sont connus pour leur sécrétion. Les endocannabinoïdes et leurs récepteurs CB1 sont présents également dans l'intestin, les hépatocytes, les cellules pancréatiques et musculaires, les os, l'utérus et le tissu adipeux. On note que chez l'homme et le rongeur, l'expression du CB1 est plus élevée dans les adipocytes que dans toutes les autres cellules périphériques.⁵

SYSTÈME ENDOCANNABINOÏDE ET ADIPOCYTES

Hormis leur rôle sur le système nerveux central, les endocannabinoïdes ont des effets sur le tissu adipeux et sur la fonction des adipocytes.⁶ Tous les composants du système endocannabinoïde sont présents dans les cellules adipeuses humaines. Les résultats des études montrent que les endocannabinoïdes sont impliqués dans la régulation périphérique de la prise en charge des lipides par le tissu adipeux.⁷

Dans les adipocytes, les endocannabinoïdes exercent un effet inhibiteur sur l'expression de l'adiponectine et peuvent également provoquer une stimulation de la visfatine, qui a des effets opposés à ceux de l'adiponectine. L'adiponectine et la visfatine sont, entre autres, impliquées dans la résistance à l'insuline.⁸ Finalement, les récepteurs CB2 participent à la régulation de libération de cytokines et de leurs effets.^{4,9}

HYPERACTIVITÉ DU SYSTÈME ENDOCANNABINOÏDE DANS L'OBÉSITÉ

L'obésité est associée à une hyperactivité permanente de la synthèse des endocannabinoïdes.¹⁰ Chez les patients obèses, des taux élevés d'endocannabinoïdes ont été mesurés dans la circulation mais aussi dans la graisse viscérale. Les quantités circulantes de l'AEA et/ou du 2-AG sont augmentées chez la femme obèse, en association avec une augmentation des concentrations en 2-AG dans le tissu adipeux viscéral. Il a été démontré que l'accumulation de graisse intra-abdominale est l'un des indicateurs importants de la dérégulation du système endocannabinoïde périphérique de l'obésité humaine.¹⁰

Les endocannabinoïdes, en activant les récepteurs CB1 dans le cerveau (essentiellement au niveau de l'hypothalamus), stimulent la faim et augmentent l'appétit.¹¹ Par l'effet sur la prise alimentaire via des systèmes régulateurs de stress et de récompense,¹² le système endocannabinoïde participe à la régulation de l'appétit et de la digestion. Il exerce un effet sur la sécrétion d'hormones régulant l'ap-

pétit – la leptine (anorexigénique) et la ghréline (orexigénique). L'activation des récepteurs CB1 présents aux extrémités des nerfs sensitifs intestinaux et en périphérie du nerf vague influence l'activité intestinale. Il a été également suggéré que les effets orexigènes des endocannabinoïdes pourraient s'exercer en partie par le neuropeptide Y¹³ et que la leptine inhibe la biosynthèse des endocannabinoïdes dans l'hypothalamus.¹⁴ L'ensemble des effets de l'hyperactivité du système endocannabinoïde est résumé dans le **tableau 1**.

Tableau 1. Effets de l'hyperactivité du système endocannabinoïde chez un patient obèse

↑ : augmentation; ↓ : diminution.

Système nerveux central	Tube digestif	Tissu adipeux	Foie
↑ Appétit ↑ Faim	↑ Ghréline ↓ Satiété ↓ Activité intestinale	↓ Adiponectine ↑ Visfatine ↑ Lipogenèse ↓ Lipolyse ↑ Inflammation ↑ Utilisation du glucose	↑ Lipogenèse ↑ Gluconéogenèse ↑ Stéatose

BLOCAGE DES RÉCEPTEURS ENDOCANNABINOÏDES ET PERTE DE POIDS

Chez la souris obèse, l'administration d'un antagoniste au récepteur CB1 provoque une hypophagie transitoire mais n'explique pas complètement la perte de poids prolongée induite par cet antagoniste.¹⁵ Cela suggère que la perte de poids n'est pas exclusivement due à une diminution de la prise alimentaire et qu'il y a d'autres mécanismes impliqués. Notamment, il a été démontré, toujours chez des souris obèses, qu'un traitement par un antagoniste CB1, le rimonabant, induisait une augmentation de la dépense énergétique avec une augmentation de la consommation basale de l'oxygène de 37%.¹⁶ Le système endocannabinoïde est donc associé à des régulations métaboliques indépendantes de la prise alimentaire. Ces effets pourraient être la conséquence de l'activation de récepteurs aux endocannabinoïdes périphériques présents dans les adipocytes, le foie, les muscles squelettiques et les cellules β du pancréas.¹⁷

Le rimonabant a montré son efficacité en termes de perte pondérale aussi chez l'homme. Dans une grande étude RIO (Rimonabant in Obesity), l'administration du rimonabant (5 mg) pendant une année a été suivie non seulement par une perte pondérale et une diminution de la circonférence abdominale significative par rapport au groupe traité par le placebo mais aussi par une amélioration très significative du profil lipidique.¹⁸ A une dose plus importante de rimonabant (20 mg), les patients en surpoids ou obèses ont augmenté leur taux d'adiponectine et ceci indépendamment de la perte du poids.

Le rimonabant a montré son efficacité également chez les patients obèses souffrant de compulsions alimentaires. Dans la seule étude randomisée, contrôlée, publiée à ce sujet et à ce jour, nous avons montré que les patients obèses avec troubles du comportement alimentaire per-



daient plus de poids sous rimonabant en comparaison avec le placebo.¹⁹ Malheureusement, suite à une utilisation inadéquate et des effets secondaires psychiatriques, le rimonabant a été retiré du marché en 2008.

ENDOCANNABINOÏDES ET MÉTABOLISME GLUCIDIQUE ET LIPIDIQUE

Le système endocannabinoïde semble être impliqué dans plusieurs fonctions physiologiques liées au maintien de l'équilibre énergétique. Il est impliqué dans la régulation de l'homéostasie du glucose par modulation des taux d'insulinémie ainsi qu'au niveau de la sensibilité à l'insuline,²⁰ c'est-à-dire de la captation du glucose dans les muscles squelettiques et d'autres tissus périphériques.

Les endocannabinoïdes dérivés de l'acide arachidonique agissent également à travers le récepteur orphelin GPR55, le récepteur vanilloïde de type 1 (TRPV1 ; récepteur de la capsaïcine, responsable de la sensation de chaleur procurée par le piment) et par les PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptors*). Des molécules structurellement proches des endocannabinoïdes – acyléthanolamides (congénères métaboliques de l'AEA) – peuvent se lier et activer les PPAR sans pour autant activer les récepteurs CBI. Les PPAR (PPAR- α , PPAR- γ et PPAR- δ) présentent une famille de récepteurs nucléaires qui agissent comme des facteurs de transcription. La régulation des gènes cibles de PPAR est impliquée dans l'homéostasie énergétique, la différenciation des cellules adipeuses ainsi que dans l'inflammation.²¹ Les PPAR- α et PPAR- γ interviennent dans la régulation du métabolisme lipidique.

L'oleyléthanolamide (OEA) et le palmitoéthanolamide (PEA) ont été suggérés pour activer le récepteur PPAR- α ,^{22,23} et pour contrôler le métabolisme glucidique^{7,24} et lipidique.^{23,25} L'OEA inhibe la prise alimentaire et la prise de poids chez la souris tout en stimulant la lipolyse. Également, l'OEA augmente l'expression des gènes cibles de PPAR- α et réduit le taux de cholestérol chez les souris et les rats obèses.²³

CONCLUSION

L'hyperactivité du système endocannabinoïde dans l'obésité contribue à la stimulation de la différenciation des adipocytes, de la prise en charge des lipides circulants et de

la lipogenèse. La sensibilité à l'insuline, le métabolisme glucidique et lipidique, peuvent être aussi influencés par les endocannabinoïdes. Le système endocannabinoïde participe à la régulation de l'appétit et de la digestion par l'effet sur des systèmes régulateurs de stress et de récompense mais aussi par la régulation de la sécrétion de la leptine et de la ghréline.

Des acyléthanolamides (OEA et PEA), agissant plus en périphérie sur le métabolisme lipidique et glucidique, sont peut-être un avenir pour le traitement de l'obésité. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Implications pratiques

- > L'hyperactivité du système endocannabinoïde dans l'obésité a comme conséquence une augmentation de la prise alimentaire et un dérèglement métabolique (surtout glucidique et lipidique)
- > L'accumulation de la graisse intra-abdominale est un indicateur important de la dérégulation du système endocannabinoïde périphérique chez les patients obèses
- > Le tissu adipeux, avec notamment le système endocannabinoïde, est un organe actif qui contribue au dérèglement de l'homéostasie interne

Adresse

Drs Zoltan Pataky, PD et Elisabetta Bobbioni-Harsch, PD
Anne Carpentier
Pr Alain Golay
Service d'enseignement thérapeutique pour maladies chroniques
Centre collaborateur de l'OMS
Département de médecine communautaire
HUG, 1211 Genève 14
zoltan.pataky@hcuge.ch
elisabetta.harsch@hcuge.ch
anne.carpentier@hcuge.ch
alain.golay@hcuge.ch

Bibliographie

- 1 ** Pataky Z, Bobbioni-Harsch E, Golay A. Obesity: A complex growing challenge. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010;118:427-33.
- 2 Alger BE. Endocannabinoids at the synapse a decade after the dies mirabilis (29 March 2001): What we still do not know. *J Physiol* 2012;590:2203-12.
- 3 Di Marzo V, Fontana A, Cadas H, et al. Formation and inactivation of endogenous cannabinoid anandamide in central neurons. *Nature* 1994;372:686-91.
- 4 Pertwee RG. Pharmacological actions of cannabinoids. *Handb Exp Pharmacol* 2005:1-51.
- 5 Bensaïd M, Gary-Bobo M, Esclangon A, et al. The cannabinoid CBI receptor antagonist SR141716 increases Acp30 mRNA expression in adipose tissue of obese fa/fa rats and in cultured adipocyte cells. *Mol Pharmacol* 2003;63:908-14.
- 6 Matias I, Gonthier MP, Orlando P, et al. 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.
- 7 Annuzzi G, Piscitelli F, Di Marino L, et al. Differential alterations of the concentrations of endocannabinoids and related lipids in the subcutaneous adipose tissue of obese diabetic patients. *Lipids Health Dis* 2010;9:43.
- 8 Pervitz N, Fasshauer M, Klein J. Cannabinoid receptor signaling directly inhibits thermogenesis and alters expression of adiponectin and visfatin. *Horm Metab Res* 2006;38:356-8.
- 9 Klein TW. Cannabinoid-based drugs as anti-inflammatory therapeutics. *Nat Rev Immunol* 2005;5:400-11.
- 10 Di Marzo V, Matias I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nat Neurosci* 2005;8:585-9.
- 11 * 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.
- 12 Hill MN, Gorzalka BB. Increased sensitivity to restraint stress and novelty-induced emotionality following long-term, high dose cannabinoid exposure. *Psycho-*



neuroendocrinology 2006;31:526-36.

13 Gamber KM, Macarthur H, Westfall TC. Cannabinoids augment the release of neuropeptide Y in the rat hypothalamus. *Neuropharmacology* 2005;49:646-52.

14 Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L, et al. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature* 2001;410:822-5.

15 Matias I, Di Marzo V. Endocannabinoids and the control of energy balance. *Trends Endocrinol Metab* 2007;18:27-37.

16 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.

17 ** Engeli S, Jordan J. The endocannabinoid system:

Body weight and metabolic regulation. *Clin Cornerstone* 2006;8(Suppl. 4):S24-35.

18 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.

19 Pataky Z, Gasteyger C, Ziegler O, et al. Efficacy of rimonabant in obese patients with binge eating disorder. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2013;121:20-6.

20 Bermudez-Siva FJ, Serrano A, Diaz-Molina FJ, et al. Activation of cannabinoid CB1 receptors induces glucose intolerance in rats. *Eur J Pharmacol* 2006;531:282-4.

21 Stienstra R, Duval C, Muller M, Kersten S. PPARs, obesity, and inflammation. *PPAR Res* 2007;2007:959-74.

22 Fu J, Gaetani S, Oveisi F, et al. Oleylethanolamide regulates feeding and body weight through activation of the nuclear receptor PPAR-alpha. *Nature* 2003;425:

90-3.

23 Guzman M, Lo Verme J, Fu J, et al. Oleylethanolamide stimulates lipolysis by activating the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR-alpha). *J Biol Chem* 2004;279:27849-54.

24 Di Marzo V. The endocannabinoid system in obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008;51:1356-67.

25 Fu J, Oveisi F, Gaetani S, Lin E, Piomelli D. Oleylethanolamide, an endogenous PPAR-alpha agonist, lowers body weight and hyperlipidemia in obese rats. *Neuropharmacology* 2005;48:1147-53.

* à lire

** à lire absolument