traîne pas une croissance anormale et les souris DBI/ACBP$^{-/-}$ ne présentent pas de modification particulière de l'apport alimentaire. Des mécanismes de compensation présents au cours du développement expliquent probablement cette absence de phénotype. En revanche, Bouyakdan et ses collègues ont montré que la suppression conditionnelle du gène DBI/ACBP dans les astrocytes conduit à un phénotype hyperphagique avec des souris plus enclines à développer une obésité lors d'une alimentation riche en graisses (Figure 1C ; 9).

Dans le SNC, les endozépines sont fortement exprimées par les cellules gliales de l'hypothalamus et du tronc cérébral. Les approches pharmacologiques et génétiques révèlent que les endozépines exercent un effet anorexigène puissant en utilisant plusieurs mécanismes d'action 1) la stimulation de voies anorexigènes dont la signalisation mélanocortinergique et 2) l'amélioration de la réponse hypothalamique à la leptine périphérique (Figure 1D). Ainsi, les endozépines s'imposent aujourd'hui comme des acteurs incontournables des interactions neurogliales dans le domaine du contrôle de la prise alimentaire. Cette action anorexigène permet d'envisager leur utilisation dans le traitement de l'obésité et des comorbidités associées.

j-d.troadec@univ-amu.fr
manon.barbot@univ-amu.fr
bruno.lebrun@univ-amu.fr
stephanie.rami@univ-amu.fr
rym.barbouche@univ-amu.fr
anne.abysique@univ-amu.fr
michel.dallaporta@univ-amu.fr
vincent.prevot@inserm.fr
jerome.leprince@inserm.fr

Références

(1) García-Cáceres C. et al. (2019) Nature Neuroscience 22, 7-14.
(2) Tonon M.C. et al. (2020) Pharmacol Therap. 208, 107386
(3) Bouyakdan K. et al. (2015) J Neurochem. 133, 253-265.
(4) Guillebaud F. et al. (2017) Front Neurosci. 11:308.
(5) Lebrun B. et al. (2021) Glia 69, 1079-1093.
(6) Guillebaud F. et al. (2020) Mol Neurobiol. 57, 3307-3333.
(7) Herzig K. et al. (1996) Proc Natl Acad Sci U S A 93, 7927–7932.
(8) de Mateos-Verchère J.G. et al. (2001) Eur J Pharmacol. 414, 225-231.
(9) Bouyakdan K. et al. (2019) J Clin Invest 129, 2417-2430.
(10) Balland E. et al. (2014) Cell Metabolism 19, 293-301.

LE RÔLE DU SYSTÈME ENDOCANNABINOÏDE DANS LA RÉGULATION DE LA BALANCE ÉNERGÉTIQUE

VINCENT SIMON ET DANIELA COTA (Université de Bordeaux, INSERM, Neurocentre Magendie, U1215, Bordeaux)

Cannabis sativa, fidèle compagnon de l'humanité

Le chanvre *(Cannabis sativa)* est l'une des premières plantes cultivées par l'Homme, dont l'exploitation a accompagné le développement des sociétés humaines pendant des millénaires. Parmi les multiples effets du cannabis sur l'organisme, sa capacité à moduler l'appétit était connue en Inde dès 300 ap. J.-C., où il était soit prescrit comme traitement contre la perte d'appétit, soit utilisé par des ascétiques dans des préparations très concentrées pour surmonter la sensation de faim.

Le Système Endocannabinoïde (SEC), fidèle compagnon des vertébrés

Les mécanismes biologiques par lesquels le cannabis exerce une modulation bidirectionnelle de la prise alimentaire n'ont commencé à être élucidés que vers la fin du XX^{e} siècle, avec tout d'abord la caractérisation du Δ-9-tétrahydrocannabinol (THC) en 1964, principale molécule psychoactive du cannabis (1). S'ensuivit la découverte de deux récepteurs couplés aux protéines G(i) sur lesquels se fixent les cannabinoïdes : CB_1R en 1988 (2) et CB_2R en 1993. Peu après, furent isolés les ligands endogènes de ces récepteurs, appelés « endocannabinoïdes » : l'anandamide (AEA) (3), puis le 2-arachidonoyl-glycérol (2-AG). Le CB_1R, le CB_2R, les endocannabinoïdes et la machinerie enzymatique assurant leur synthèse et dégradation forment ce que l'on appelle le « système endocannabinoïde » (SEC). Ce système biologique est présent non seulement chez les mammifères mais également chez les poissons, amphibiens, oiseaux, reptiles et certains invertébrés (mais pas chez les insectes). Sur le plan neurobiologique, le SEC agit comme un frein à la neurotransmission : les endocannabinoïdes sont synthétisés à la demande par le neurone post-synaptique et agissent de manière rétrograde sur les CB_1R du neurone pré-synaptique (*via* un mécanisme de transport encore inconnu), entraînant une diminution de la libération des neurotransmetteurs (4). Longtemps considéré comme le récepteur « central » aux cannabinoïdes, le CB_1R est en réalité exprimé dans de très nombreux tissus périphériques, notamment ceux impliqués dans la régulation du métabolisme (foie, pancréas, tissu adipeux, tractus gastro-intestinal, muscles, etc.). Pour cette raison, les recherches sur la fonction du SEC dans la régulation métabolique se sont focalisées sur le CB_1R et ses ligands endogènes et synthétiques, bien que le CB_2R, principalement exprimé par les cellules immunitaires (périphériques et centrales) semble également jouer un rôle dans ce contexte.

SEC et CB_1R : « Le gras, c'est la vie »

La faim ressentie consécutivement à la consommation de cannabis est souvent dirigée vers des aliments palatables (riches en sucre et/ou gras). Cet effet illustre le rôle du SEC dans la préférence alimentaire *via* notamment son action modulatrice des propriétés sensorielles de la nourriture (5). En particulier, chez la souris, l'absence de nourriture stimule la production d'endocannabinoïdes dans le bulbe olfactif, ayant pour conséquence une amélioration de la détection olfactive et une augmentation de la prise alimentaire lorsque la nourriture est de nouveau disponible. De plus, les endocannabinoïdes agissent comme des exhausteurs spécifiques du goût sucré en renforçant la réaction des cellules gustatives qui y sont sensibles. À noter que le CB_1R est présent sur les papilles gustatives et que des endocannabinoïdes

sont détectables dans la salive. Si le rôle des endocannabinoïdes salivaires est encore mal connu, il est tentant d'imaginer qu'ils participent à la modulation de la perception gustative. Enfin, il a été montré chez le rat que la détection de lipides dans la cavité buccale entraînait une production d'endocannabinoïdes spécifiquement dans le jéjunum (partie centrale de l'intestin grêle), qui encourage à son tour l'ingestion de lipides par un système de rétro-contrôle positif. Les mécanismes qui sous-tendent ce rétro-contrôle ne sont pas pleinement élucidés, mais l'activation des CB_1R au niveau des cellules intestinales entraîne une production de ghréline par l'estomac, une hormone orexigène qui renforce notamment la consommation de nourriture riche en graisses. Cette production d'endocannabinoïdes intestinaux se fait *via* le nerf vague et n'a lieu qu'en réponse aux lipides, les glucides et protéines ne déclenchant pas d'effet similaire. Ainsi, le SEC favorise la recherche de nourriture en améliorant la perception olfactive, augmente la perception du goût sucré et stimule l'ingestion d'aliments gras, privilégiant de fait la consommation d'une nourriture hypercalorique.

SEC et CB_1R : « Stimuler plus pour manger plus »

L'effet bidirectionnel du THC, hyperphagique à faible dose et hypophagique à forte dose, peut s'expliquer par les différents types de neurones recrutés. À faible dose, le THC se fixe sur les CB_1R situés sur les terminaisons glutamatergiques, tandis que de fortes doses de THC altèrent également la transmission GABAergique, notamment dans le striatum ventral, une région importante du système de récompense. Par ailleurs, la motivation pour la nourriture est déterminée en partie par l'action des endocannabinoïdes sur la voie dopaminergique mésolimbique (6). Ceux-ci, dont les niveaux sont augmentés dans le noyau accumbens (NAc) pendant un jeûne, diminuent l'activité des neurones GABAergiques de la coquille (*shell*) du NAc en réduisant la transmission glutamatergique qu'ils reçoivent. En conséquence, les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (ATV) ciblés par ces neurones se trouvent désinhibés et libèrent de la dopamine dans le NAc et le cortex préfrontal, participant ainsi à la motivation pour consommer de la nourriture.
Mis à part leur action dans les aires cérébrales composant le système de récompense, le SEC et le CB_1R jouent également un rôle majeur dans l'hypothalamus, une région primordiale dans le contrôle de la prise alimentaire et du métabolisme à l'échelle de l'organisme (6). Nous avons mentionné précédemment le fait que l'activation du CB_1R au niveau intestinal entraînait une libération de ghréline. Pour aller plus loin, celle-ci agit entre autres dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (PVN), de manière CB_1R-dépendante. De plus, l'effet orexigène des glucocorticoïdes nécessite la production d'endocannabinoïdes par les neurones du PVN, entraînant une réduction de la stimulation glutamatergique dont ils sont la cible. Par ailleurs, les cannabinoïdes agissent au sein de l'aire hypothalamique latérale (AHL) sur les terminaisons GABAergiques au contact des neurones orexigènes à MCH (melanocortin concentrating hormone), désinhibant ces derniers. En outre, la leptine, une hormone anorexigène produite par les adipocytes, agit en contrecarrant les effets du SEC sur la prise alimentaire (7). En contrepartie, la modulation de l'expression du CB_1R dans l'hypothalamus médiobasal ou dans le noyau hypothalamique ventromédian affecte les effets métaboliques de la leptine. Enfin, des travaux ultérieurs ont clairement montré que le CB_1R, exprimé aussi bien au niveau des neurones que des cellules périphériques, comme les adipocytes, module le dialogue entre le cerveau et la périphérie dans la régulation de l'équilibre énergétique (6).

Quand l'ami d'hier devient l'ennemi d'aujourd'hui

Nous venons de voir que l'activation du CB_1R joue sur les composantes sensorielles, motivationnelles, hédoniques et hormonales de la régulation de l'appétit pour promouvoir la consommation d'aliments hypercaloriques. De même, les effets métaboliques et comportementaux de l'activité du CB_1R favorisent l'absorption et le stockage des calories (Figure 1). Par exemple, l'activation du CB_1R améliore l'absorption des nutriments en diminuant la motilité intestinale *via* le nerf vague et encourage le stockage du glucose sous forme d'acides gras dans les tissus périphériques. Dans ce contexte, il promeut la néoglucogenèse et lipogenèse hépatique, ainsi que l'accumulation des lipides dans le tissu adipeux blanc. En parallèle, l'activation du CB_1R limite la lipolyse du tissu adipeux blanc et diminue la thermogenèse et l'activité mitochondriale dans le tissu adipeux brun *via* l'inhibition du système nerveux sympathique, ayant comme effet net une diminution de la dépense énergétique. Sur le plan comportemental, les effets anxiolytique et antalgique de l'activation du CB_1R peuvent également s'interpréter à l'aune de son action sur l'équilibre énergétique : lorsque l'accès à une source de nourriture est risqué, par exemple du fait de la présence de prédateurs, la réduction des comportements de peur et de douleur va favoriser la prise de risque. Ainsi, les nombreuses conséquences de l'activation du CB_1R résultent invariablement en la promotion de l'ingestion, absorption et stockage de calories, si bien qu'il puisse être considéré comme la pierre angulaire des processus exostatiques[1] par lesquels l'organisme accumule des réserves énergétiques en prévision de besoins futurs (8). Dans un environnement où la disponibilité alimentaire est incertaine et intermittente, le SEC est donc parfaitement optimisé pour la survie des individus, permettant d'anticiper des périodes de pénurie alimentaire par la constitution de réserves adaptées. En revanche, dans un environnement où la nourriture est disponible à volonté, avec un large choix d'aliments extrêmement caloriques, ce même système censé assurer la survie des individus finit par mettre leur vie en danger en favorisant les pathologies métaboliques telles que l'obésité (8).

Conformément à cela, l'obésité humaine est caractérisée

[1] L'on désigne par « exostasie » des mécanismes biologiques qui favorisent non pas le maintien « homéostatique » d'un poids corporel à l'équilibre, mais au contraire, l'accumulation « extra-homéostatique » de graisse. Ces processus facilitent donc la constitution de réserves énergétiques par anticipation des besoins futurs.

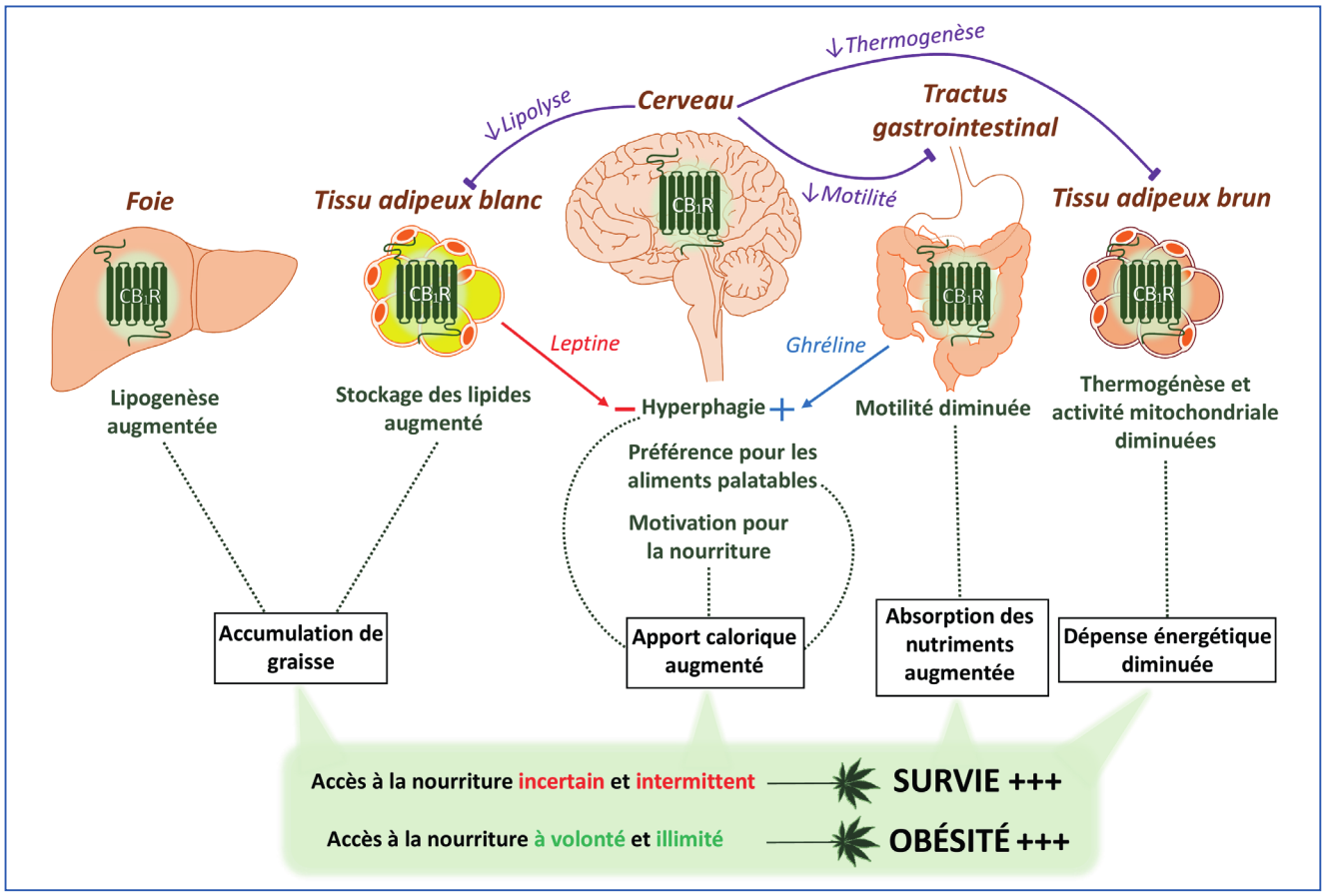


***Figure 1** - Illustration du rôle du CB1R dans la régulation de l'équilibre énergétique (liste non exhaustive).*

par des niveaux élevés d'endocannabinoïdes circulants et intra-tissulaires, qui sont associés à une augmentation de l'expression du CB_1R dans des organes tels que le foie et le tissu adipeux (6). Ces modifications du SEC sont potentiellement liées au régime alimentaire, puisque sa composition peut avoir un impact direct sur la synthèse des endocannabinoïdes. Cela étant, il existe aussi des polymorphismes génétiques associés à l'obésité qui entraînent un défaut dans la dégradation des endocannabinoïdes. Les niveaux d'endocannabinoïdes circulants ont été à leur tour associés à la consommation d'aliments palatables, à la diminution de la dépense énergétique et à la résistance à l'insuline dans les organes périphériques chez l'Homme.

SEC et thérapie de l'obésité : entre désillusion et espoir renaissant

Le rôle du SEC dans la régulation de l'équilibre énergétique et les preuves de sa suractivité dans l'obésité humaine en ont fait tout naturellement une cible thérapeutique de choix. Le rimonabant, un agoniste inverse du CB_1R traversant la barrière hémato-encéphalique fut approuvé par l'Agence Européenne du Médicament comme traitement anti-obésité en 2006. Malgré une diminution de la masse grasse et une normalisation du diabète et du profil lipidique des patients traités, le rimonabant fut retiré du marché en 2008 pour ses effets psychiatriques indésirables incluant anxiété et dépression. La recherche s'est alors focalisée sur des antagonistes neutres/agonistes inverses du CB_1R qui ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique, tout en conservant les effets métaboliques bénéfiques engendrés par l'inhibition périphérique du SEC (9). De plus, la découverte de modulateurs allostériques du CB_1R tels que l'hémopressine, les peptides endocannabinoïdes (« pepcans ») et la prégnénolone préfigurent l'émergence de nouvelles approches pharmacologiques.

Par ailleurs, de nombreuses questions restent en suspens, telles que le rôle du CB_1R intracellulaire (associé aux membranes mitochondriales) ou du CB_1R à la surface des astrocytes (10) dans la régulation de l'équilibre énergétique. De même, des interactions fonctionnelles entre le microbiote intestinal et le SEC ont été récemment identifiées, qui pourraient ainsi conduire à de nouvelles options thérapeutiques (11).

En conclusion, le SEC est un mécanisme biologique fondamental régulant l'apport, le stockage et l'utilisation des calories. La connaissance et la maîtrise de ce système dans le contexte de l'obésité et du diabète de type 2 pourrait conduire à des thérapies prometteuses contre ces troubles métaboliques, qui ont atteint des proportions épidémiques dans le monde entier.

vincent.simon@inserm.fr
daniela.cota@inserm.fr

Références

(1) Gaoni Y. et Mechoulam R. (1964) J Am Chem Soc 86, 1646-1647.
(2) Devane W.A. et al. (1988) Mol Pharmacol 34, 605-613.
(3) Devane W.A. et al. (1992) Science 258, 1946-1949.
(4) Freund T.F. et al.(2003) Physiol Rev 83, 1017-1066.
(5) Mazier W.N. et al. (2015) Trends Endocrinol Metab 26, 524-537.
(6) Simon V. et Cota D. (2017) Eur J Endocrinol 176, R309-R324.
(7) Di Marzo V. et al. (2001) Nature 410, 822-825.
(8) Piazza P.V. et al. (2017) Neuron 93, 1252-1274.
(9) Quarta C. et Cota D. (2020) Int J Obes (Lond) 44, 2179-2193.
(10) Busquets-Garcia A. et al. (2018) Neuropsychopharmacology 43, 4-20.
(11) Iannotti F. A. et Di Marzo V. (2021) J Endocrinol 248, R83-R97.