

Paris, le 7 février 2010

Communiqué de presse

Le système endocannabinoïde peut influencer la prise alimentaire de façon opposée

Deux équipes de recherche de l'Unité Inserm 862 NeuroCentre Magendie (Université Bordeaux 2) coordonnées par Giovanni Marsicano et Pier Vincenzo Piazza viennent de montrer que l'invalidation de seulement une minorité des récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CB1), ceux présents sur la membrane des neurones excitateurs, réduit la prise alimentaire chez des souris soumises à un jeûne d'une journée. En revanche, et de manière surprenante, la délétion de la fraction très importante des récepteurs CB1 situés sur les neurones inhibiteurs a un effet opposé : elle provoque une augmentation de la prise alimentaire. Ces résultats, publiés dans la revue *Nature Neuroscience online* le 7 février, révèlent deux fonctions inattendues et opposées de ces récepteurs sur la régulation de la prise alimentaire chez le mammifère.

La feuille et la fleur de cannabis contiennent environ 60 composés connus sous le nom de cannabinoïdes. Le plus biologiquement actif d'entre eux est le THC (delta9 - tetrahydrocannabinol). Le THC agit en mimant les substances endogènes [les endocannabinoïdes anandamide et 2-arachidonoylglycerol] qui se lient aux récepteurs spécifiques des cannabinoïdes présents sur la membrane de certaines cellules de l'organisme en les inhibant dans les plus grand nombre de cas. A ce jour, deux de ces récepteurs ont été identifiés et caractérisés. Le récepteur CB1 est particulièrement abondant dans le cerveau alors que le récepteur CB2 est principalement exprimé dans le système immunitaire et dans des cancers de diverses origines. Les molécules freinant l'activité du récepteur CB1, tel l'antagoniste rimonabant (Acomplia®), se sont révélées efficaces dans le traitement de l'obésité et du diabète de type 2. Néanmoins, la survenue d'effets secondaires sur l'humeur et l'anxiété a abouti au retrait de cette molécule du marché et a l'arrêt du développement d'autres antagonistes des récepteurs CB1.

Dans le cerveau, les récepteurs CB1 sont exprimés de manière abondante dans les neurones inhibiteurs, et à un moindre degré, dans les neurones excitateurs. Dans cette étude, les chercheurs ont eu recours à des outils génétiques qui leur ont permis de montrer que la perte de la petite fraction des récepteurs CB1 situés sur les neurones excitateurs réduit la prise alimentaire chez des souris soumises à un jeûne d'une journée. En revanche, les chercheurs de l'équipe Inserm de Bordeaux observent l'effet opposé lorsqu'ils ôtent une fraction très importante des récepteurs CB1, ceux situés sur les neurones inhibiteurs : la délétion provoque dans ce cas une augmentation de la prise alimentaire.

De plus, des expériences complémentaires ont montré que des doses plus faibles d'agents pharmacologiques interagissant avec les récepteurs CB1 sont nécessaires pour activer les récepteurs exprimés sur les neurones excitateurs par rapport à ceux exprimés sur les neurones inhibiteurs.

« Les effets concomitants des antagonistes des récepteurs CB1 sur l'obésité d'un côté, et l'humeur et l'anxiété de l'autre, pourraient être liés à l'expression de ce récepteur dans de

nombreuses régions du cerveau et dans différentes populations de neurones », expliquent les auteurs.

« Ces résultats suggèrent que des molécules capables de cibler des récepteurs CB1 localisés sur des populations neuronales spécifiques pourraient se révéler des agents anti-obésité plus efficaces et avec de moindres effets secondaires, estime Giovanni Marsicano, chargé de recherche Inserm, responsable de l'équipe Avenir Inserm « Endocannabinoïdes et neuroadaptation » coauteur de ce travail. L'existence d'une différence de sensibilité des récepteurs CB1 exprimé par ces différentes populations neuronales devrait faciliter le développement futur de nouvelles molécules plus spécifiques. »

Pour en savoir plus

Source

“Bimodal Control of stimulated food intake by the endocannabinoid system”

Luigi Bellocchio^{1,2,6}, Pauline Lafenêtre^{1,2,6}, Astrid Cannich^{1,2}, Daniela Cota^{2,3}, Nagore Puente⁴, Pedro Grandes⁴, Francis Chaouloff^{1,2}, Pier Vincenzo Piazza^{2,5,6} & Giovanni Marsicano^{1,2,6}

1 Unité Inserm 862, NeuroCentre Magendie, Endocannabinoids and Neuroadaptation, Bordeaux, France.

2 University of Bordeaux, Bordeaux, France.

3 Unité Inserm 862, NeuroCentre Magendie, Energy Balance and Obesity, Bordeaux, France.

4 Department of Neurosciences, Faculty of Medicine and Dentistry, Basque Country University, Bilbao, Spain.

5 Unité Inserm 862, NeuroCentre Magendie, Physiopathology of Addiction, Bordeaux, France

6 Les auteurs ont contribué de façon équivalente à ce travail

Nature Neuroscience

<http://www.nature.com/neuro/journal/vaop/ncurrent/abs/nn.2494.html>

Contacts chercheurs

Giovanni Marsicano

Unité Inserm 862 « Physiopathologie de la plasticité neuronale »

Equipe Avenir Inserm « Endocannabinoïdes et neuroadaptation »

Tel : 06 75 23 35 36

Mel : giovanni.marsicano@inserm.fr

Pier-Vincenzo Piazza

Directeur de l'unité Inserm 862 « Physiopathologie de la plasticité neuronale »

Tel: 06 07 73 06 89

Mel : pier-vincenzo.piazza@inserm.fr