

Systeme endocannabinoïde et pathologies métaboliques chez l'Homme

Blandine Gatta Cherifi, MD PhD



- **Déclaration d'intérêts de Mme Gatta Cherifi**

- **Activités de conseil, fonctions de gouvernance, rédaction de rapports**

Non

- **Essais cliniques, autres travaux, communications de promotion**

Non

- **Intérêts financiers (actions, obligations)**

Non

- **Liens avec des personnes ayant des intérêts financiers ou impliquées dans la gouvernance**

Non

- **Réception de dons sur une association dont je suis responsable**

Non

- **Perception de fonds d'une association dont je suis responsable et qui a reçu un don**

Non

- **Détention d'un brevet, rédaction d'un ouvrage utilisé par l'industrie**

Non

Le contexte

2,1 milliards

Le nombre d'humains concernés par un excès pondéral.

30

L'obésité se définit
40.

MARDI 2
DÉCEMBRE
2014

IDÉES & DÉBATS | Mardi 2 Décembre 2014

de plus de

27,7 %

Entre 1980 et 2014
chez les enfants

LesEchos.fr

Comment s'adapter à l'obésité planétaire ?

de 47,1 %

32 %

Le nombre d'adultes français en surpoids. 19,3 % sont obèses. L'Allemagne, la Hongrie, le Royaume-Uni et l'Islande dépassent la France avec des taux d'obésité supérieurs à 20,9 %. Aux Etats-Unis, plus de 55 % de la population souffre d'excès pondéral. Ils sont plus de 60 % au Mexique et 72 % aux îles Samoa.

500 milliards de dollars

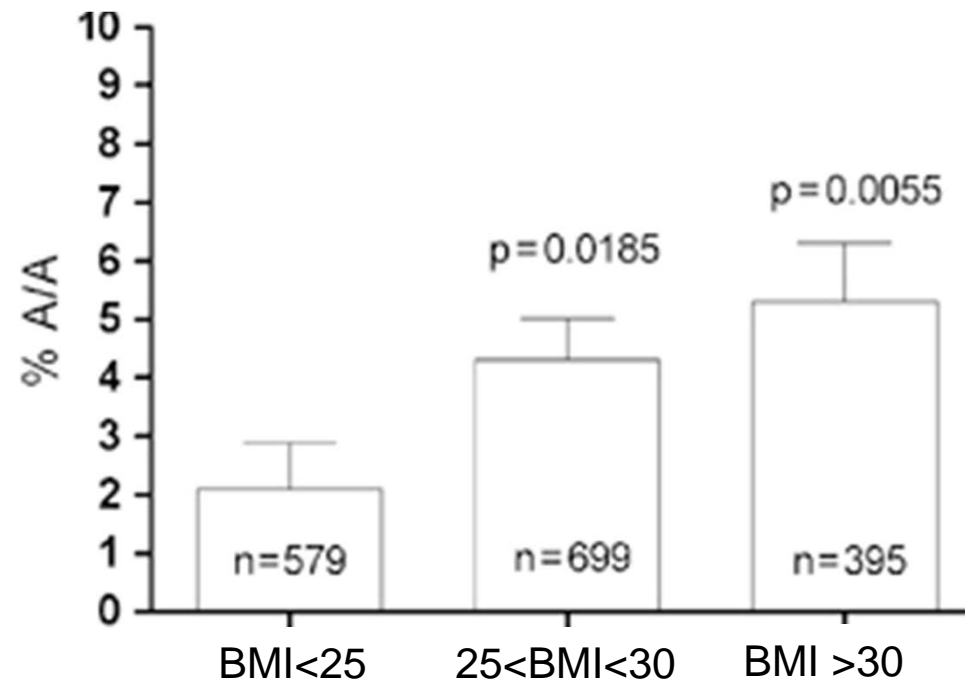
Le coût des dépenses de santé et d'adaptation des équipements et des moyens de transport aux Etats-Unis d'ici à 2030.

L'approche pharmacologique



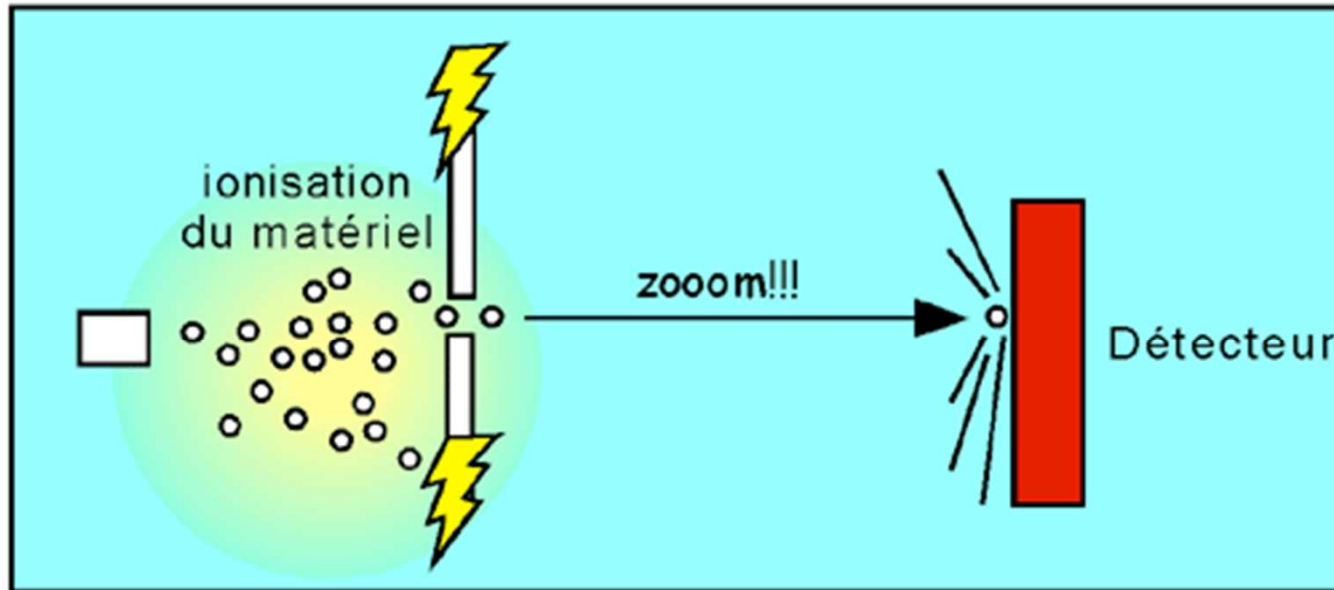
- Programme d'études cliniques de phase III ayant inclus plus de 6600 patients
- Acomplia 20mg, en association au régime et à l'activité physique, permet :
 - Une réduction significative du poids et du périmètre abdominal
 - Une amélioration du métabolisme glucido-lipidique :
 - ↗HDL-c
 - ↘Triglycérides
 - ↘HbA1C

L'approche génétique



Polymorphismes de la FAAH et IMC

La quantification des ECs

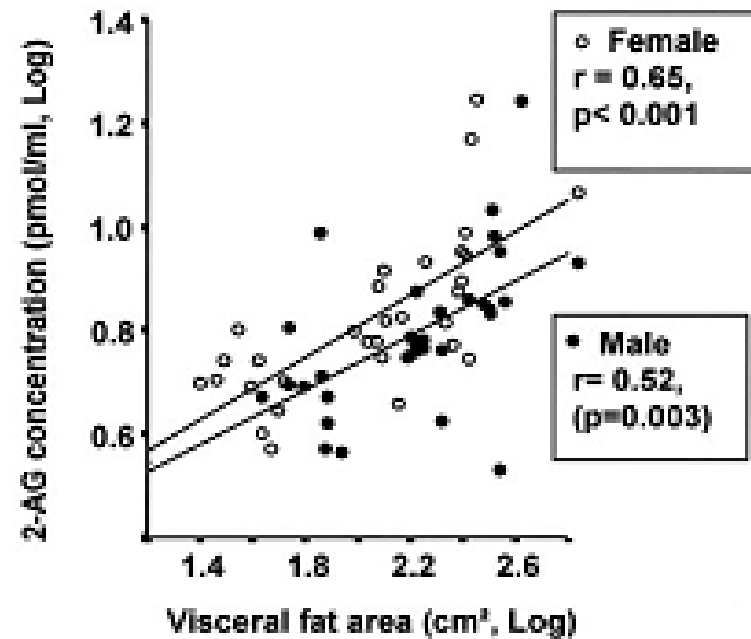
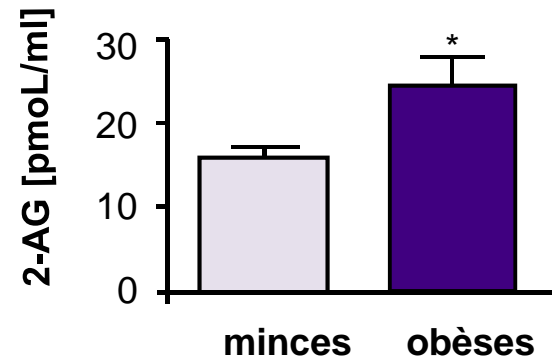
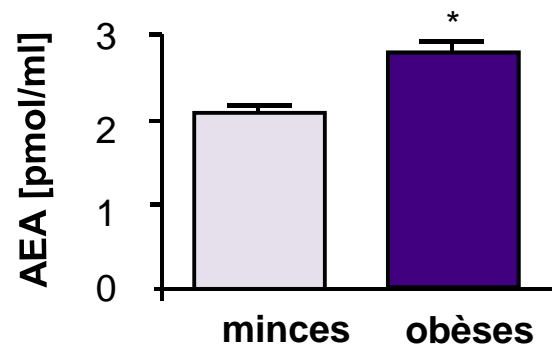


Principe général de la spectrométrie de masse.

La quantification des ECs

- Pas de standardisation de la procédure de « techniquage » du tube
- Pas de standardisation de l'extraction
- Pas de valeurs de référence

SEC et obésité



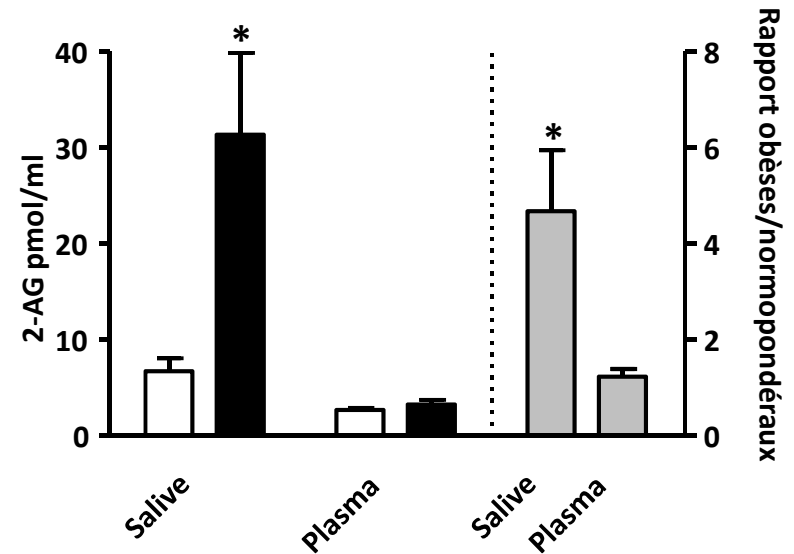
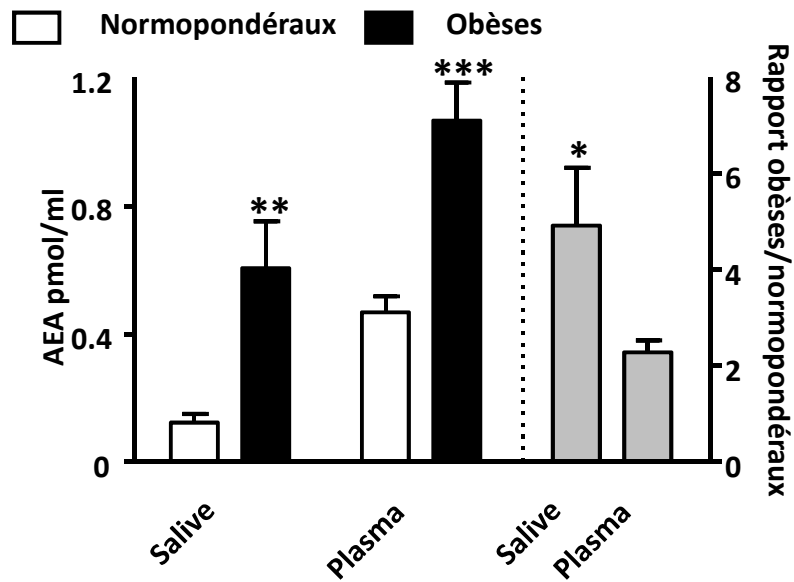
SEC et obésité

- Quantification des endocannabinoïdes possible dans le LCR
- Pas de corrélation entre concentrations dans le plasma et dans le LCR
- Pas de corrélation entre adiposité et concentrations d'endocannabinoïdes dans le LCR

SEC et obésité : un nouvel outil ?

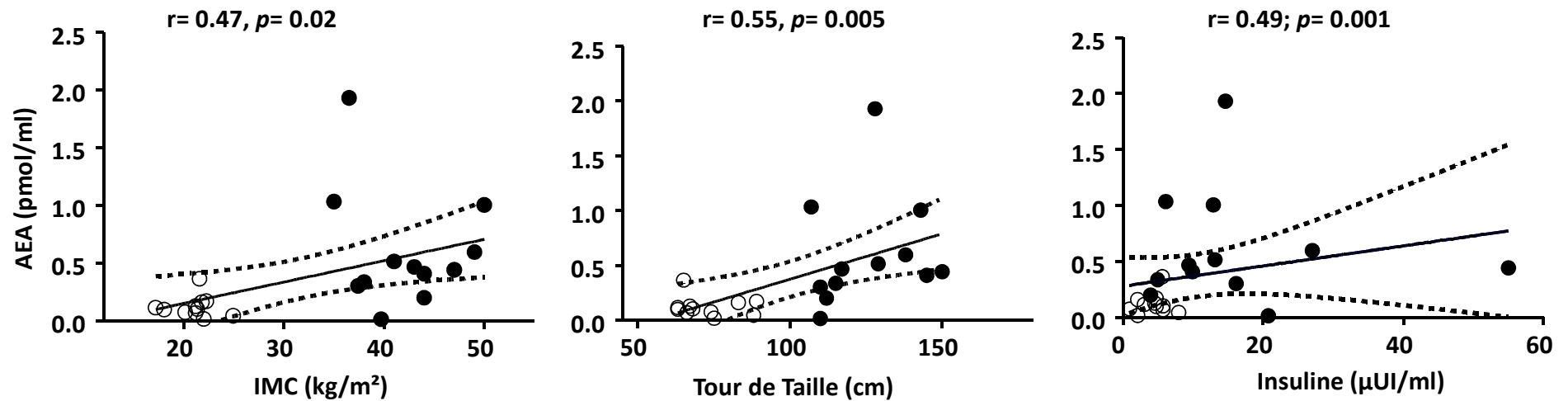
	Normopondéraux (12)	Obèses (12)
Sexe (M/F)	2/10	4/8
Age (années)	39.1 ± 3.7	37.4 ± 3.4
IMC (Kg/m ²)	21.0 ± 0.6	42.0 ± 1.4**
Tour de taille (cm)	73.8 ± 2.9	125.0 ± 4.5**
PAS (mmHg)	111.3 ± 2.6	125.0 ± 4.0*
PAD (mmHg)	70.0 ± 3.5	70.8 ± 4.7
Glucose (mmol/l)	5.0 ± 0.1	4.8 ± 0.2
Insuline (µUI/ml)	4.1 ± 0.6	16.1 ± 4.0*
HOMA	0.9 ± 0.1	3.4 ± 0.8*
LDL cholesterol (mmol/l)	2.8 ± 0.2	2.8 ± 0.2
HDL cholesterol (mmol/l)	1.9 ± 0.1	1.3 ± 0.09
Triglycerides (mmol/l)	1.2 ± 0.2	1.3 ± 0.2
ASAT (U/l)	24.0 ± 2.0	31.0 ± 2.7
ALAT (U/l)	19.8 ± 2.6	39.3 ± 5.3**
GammaGT (U/l)	20.2 ± 3.4	42.0 ± 7.2*

SEC et obésité : un nouvel outil ?

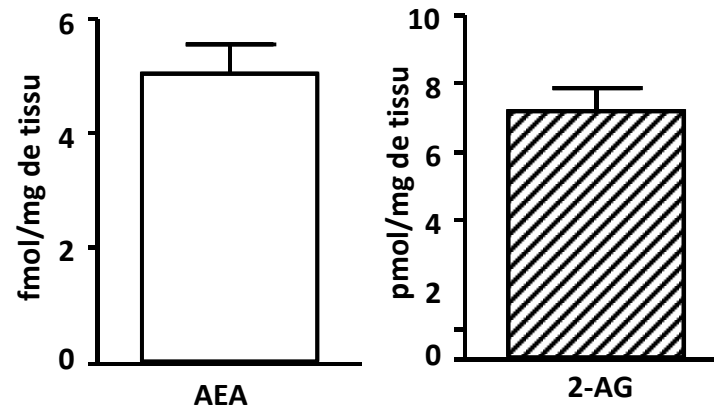
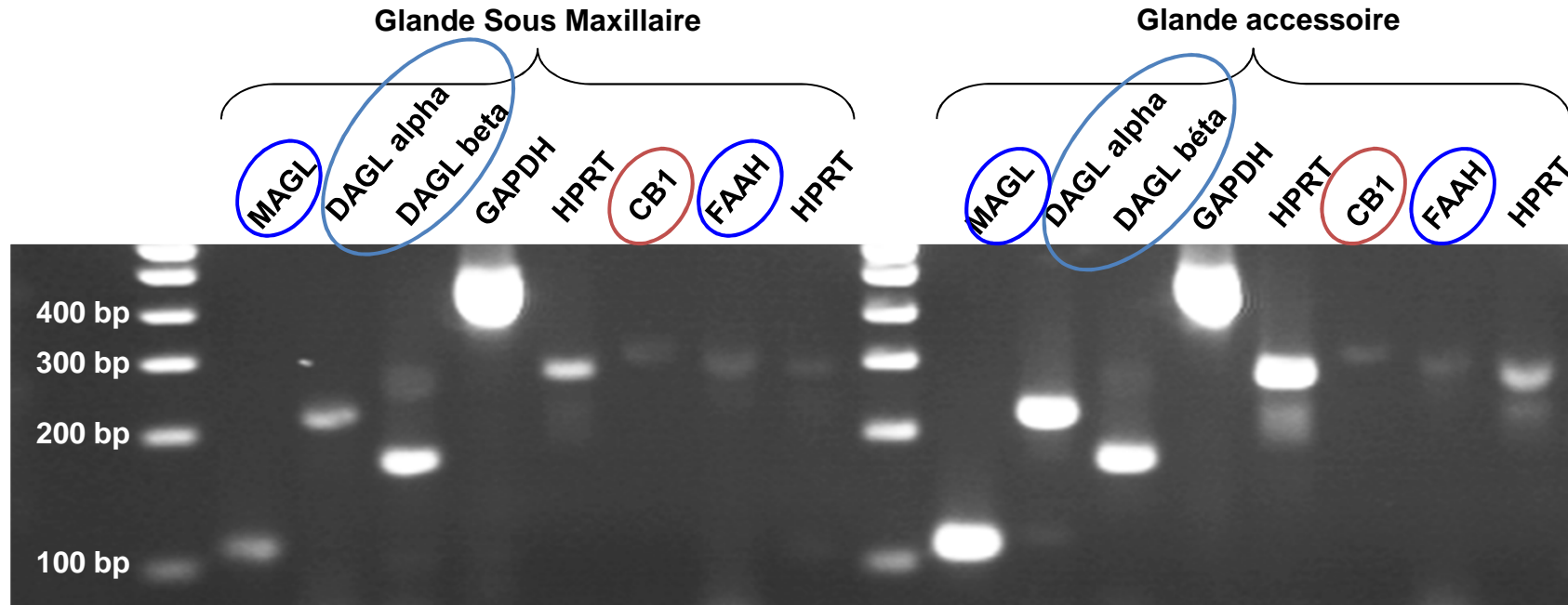


SEC et obésité : un nouvel outil ?

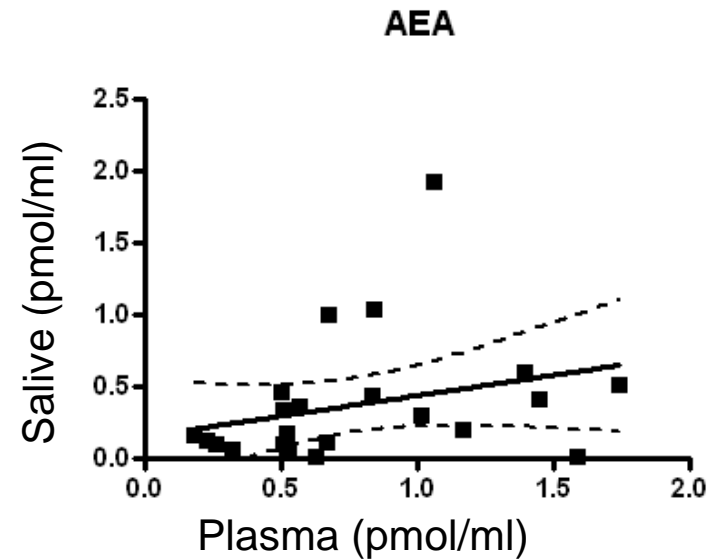
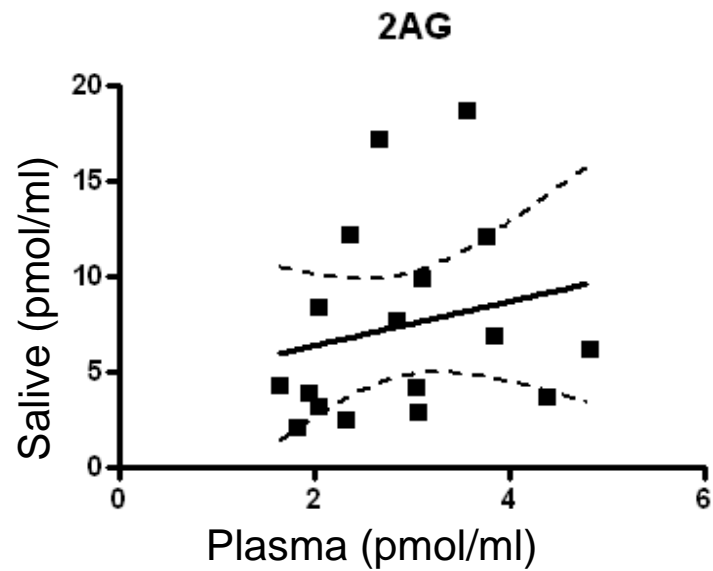
○ Normopondéraux ● Obèses



SEC et obésité : un nouvel outil ?



SEC et obésité : un nouvel outil ?



SEC et SAOS

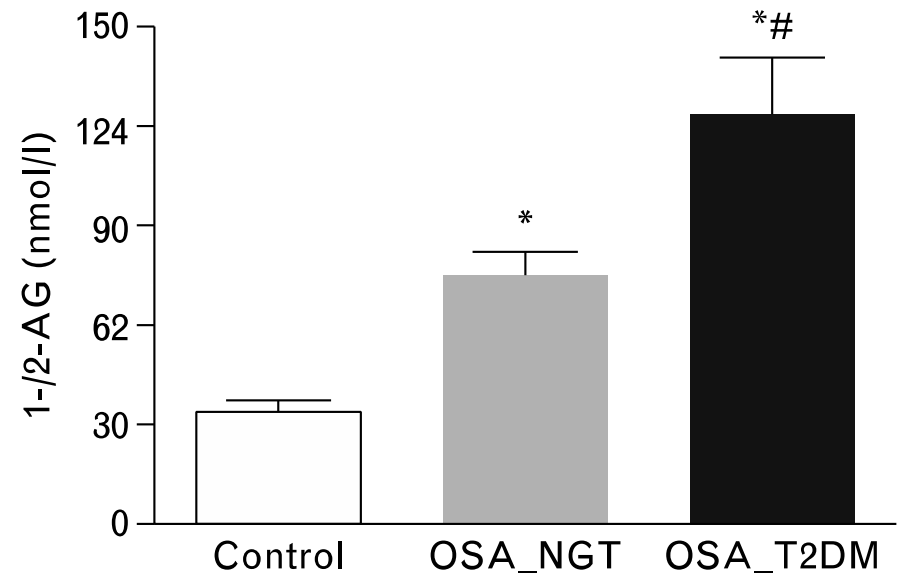
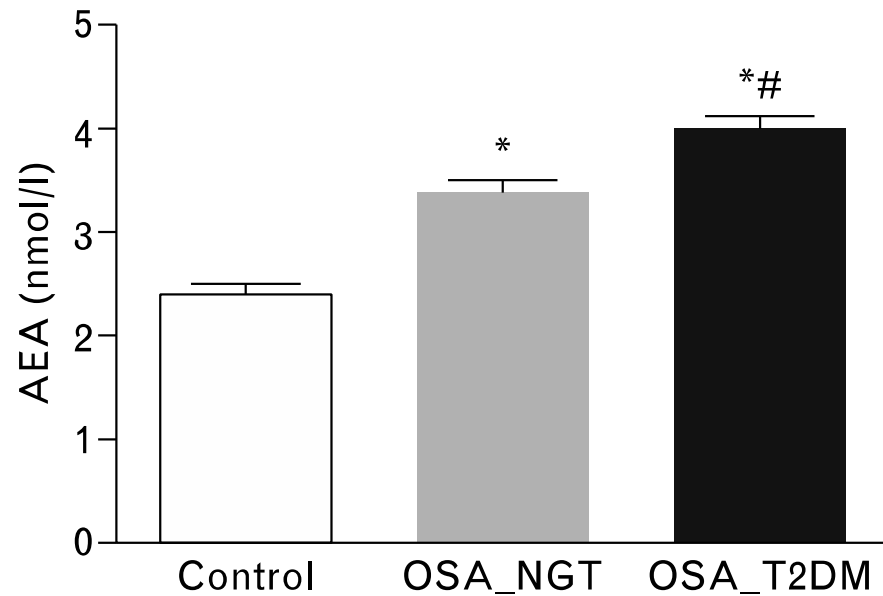
	Controls	OSA_NGT	OSA_T2DM
Number	21	29	26
Age (years)	61 ± 2	63 ± 2	63 ± 2
Women/men	14/7	14/15	11/15
Respiratory distress index (events/h)	1.7 ± 0.3	55.9 ± 5.3*	63.2 ± 5.7*
Mean oxygen saturation (%)	97.6 ± 0.3	89.5 ± 1.0*	87.4 ± 1.0*
Lowest oxygen saturation	91.8 ± 0.7	77.9 ± 1.2*	75.5 ± 1.4*
Oxygen saturation < 90% (%)	0.4 ± 0.1	20 ± 2*	23 ± 2*
BMI (kg/m ²)	31.6 ± 0.6	34.0 ± 1.3	36.1 ± 1.3*
Waist circumference (cm)	109 ± 1	113 ± 2	120 ± 3*
Body fat mass (%)	29.6 ± 0.6	32.2 ± 1.2	35.5 ± 1.6*
Fasting glucose (mmol/l)	5.0 ± 0.1	5.4 ± 0.1*	6.3 ± 1.1*,#
HbA _{1c} (%)	5.3 ± 0.1	5.7 ± 0.1*	6.2 ± 0.1*,#
Fasting insulin (pmol/l)	15.9 ± 0.9	42.1 ± 3.7*	92.9 ± 7.9*,#
Glucose infusion rate (μmol/kg per min)	87 ± 3	56 ± 3*	30 ± 3*,#
SBP (mmHg)	125 ± 2	139 ± 2*	143 ± 2*
DBP (mmHg)	82 ± 1	87 ± 1*	90 ± 1*
Total cholesterol (mmol/l)	4.7 ± 0.1	5.4 ± 0.1*	5.8 ± 0.1*,#
LDL cholesterol (mmol/l)	2.5 ± 0.1	3.2 ± 0.1*	3.7 ± 0.1#
HDL cholesterol (mmol/l)	1.41 ± 0.03	1.13 ± 0.02*	1.03 ± 0.03*,#
Triglycerides (mmol/l)	1.3 ± 0.1	1.8 ± 0.1*	2.0 ± 0.2*
hs-CRP (mg/l)	1.4 ± 0.2	2.2 ± 0.3	4.2 ± 0.6*,#

All data are mean ± SEM. Data analysis by analysis of variance (ANOVA) and Bonferroni's post-hoc test. CRP, C-reactive protein; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; NGT, normal glucose tolerance; OSA, obstructive sleep apnea; T2DM, type 2 diabetes mellitus.

**P* < 0.05 vs. control group

#*P* < 0.05 vs. OSA_NGT group.

SEC et SAOS



SEC et résistance à l'insuline

- Une charge orale en glucose diminue les concentrations plasmatiques mesurées à jeun d'AEA et de 2-AG chez des sujets minces insulinosensibles mais pas chez des obèses insulino-résistants
- Une infusion d'insuline diminue les concentrations plasmatiques d'AEA mesurées à jeun avec une corrélation négative entre la réduction de l'AEA et l'insulinémie à jeun

SEC et coronaropathie

Elevated endocannabinoid plasma levels are associated with coronary circulatory dysfunction in obesity

Alessandra Quercioli¹, Zoltan Pataky², Gabriella Vincenti¹, Vincent Makoundou², Vincenzo Di Marzo³, Fabrizio Montecucco¹, Sebastian Carballo⁴, Aurélien Thomas⁵, Christian Staub⁵, Sabine Steffens¹, Yann Seimbille⁶, Alain Golay^{2, 6}, Osman Ratib⁶, Elisabetta Harsch², François Mach¹, and Thomas H. Schindler^{1*}

¹Department of Internal Medicine, Cardiovascular Center, University Hospitals of Geneva, Geneva, Switzerland; ²Service of Therapeutic Education for Chronic Diseases, University Hospitals of Geneva, Geneva, Switzerland; ³Endocannabinoid Research Group, Istituto di Chimica Biomolecolare, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Naples, Italy; ⁴Department of Internal Medicine, Service of General Internal Medicine, University Hospitals of Geneva, Geneva, Switzerland; ⁵Unit of Toxicology, CURML, University Hospitals of Geneva, Geneva, Switzerland; and ⁶Department of Medical Imaging and Information Science, Division of Nuclear Medicine, University Hospital of Geneva, Geneva, Switzerland

Received 8 December 2010; revised 20 December 2010; accepted 17 January 2011; online publish-ahead-of-print 8 February 2011

Aims

Aim of this study was to evaluate a possible association between endocannabinoid (EC) plasma levels, such as anandamide (AEA) and 2-arachidonoylglycerol (2-AG), and coronary circulatory function in obesity.

Methods and results

Myocardial blood flow (MBF) responses to cold pressor test (CPT) and during pharmacological vasodilation with dipyridamole were measured with ¹³N-ammonia PET/CT. Study participants (n = 77) were divided into three groups based on their body mass index (BMI, kg/m²): control group 20 ≤ BMI < 25 (n = 21); overweight group, 25 ≤ BMI < 30 (n = 26); and obese group, BMI ≥ 30 (n = 30). Anandamide plasma levels, but not 2-AG plasma levels, were significantly elevated in obesity as compared with controls, respectively [0.68 (0.53, 0.78) vs. 0.56 (0.47, 0.66) ng/mL, P = 0.020, and 2.2 (1.21, 4.59) vs. 2.0 (0.80, 5.90) ng/mL, P = 0.806]. The endothelium-related change in MBF during CPT from rest (DMBF) progressively declined in overweight and obese when compared with control group [0.21 (0.10, 0.27) and 0.09 (2 0.01, 0.15) vs. 0.26 (0.23, 0.39) mL/g/min; P = 0.010 and P = 0.0001, respectively]. Compared with controls, hyperaemic MBFs were significantly lower in overweight and obese individuals [2.39 (1.97, 2.62) vs. 1.98 (1.69, 2.26) and 2.10 (1.76, 2.36); P = 0.007 and P = 0.042, respectively]. In obese individuals, AEA and 2-AG plasma levels were inversely correlated with DMBF to CPT (r = 0.37, P = 0.046 and r = 0.48, P = 0.008) and hyperaemic MBFs (r = 0.38, P = 0.052 and r = 0.45, P = 0.017), respectively.

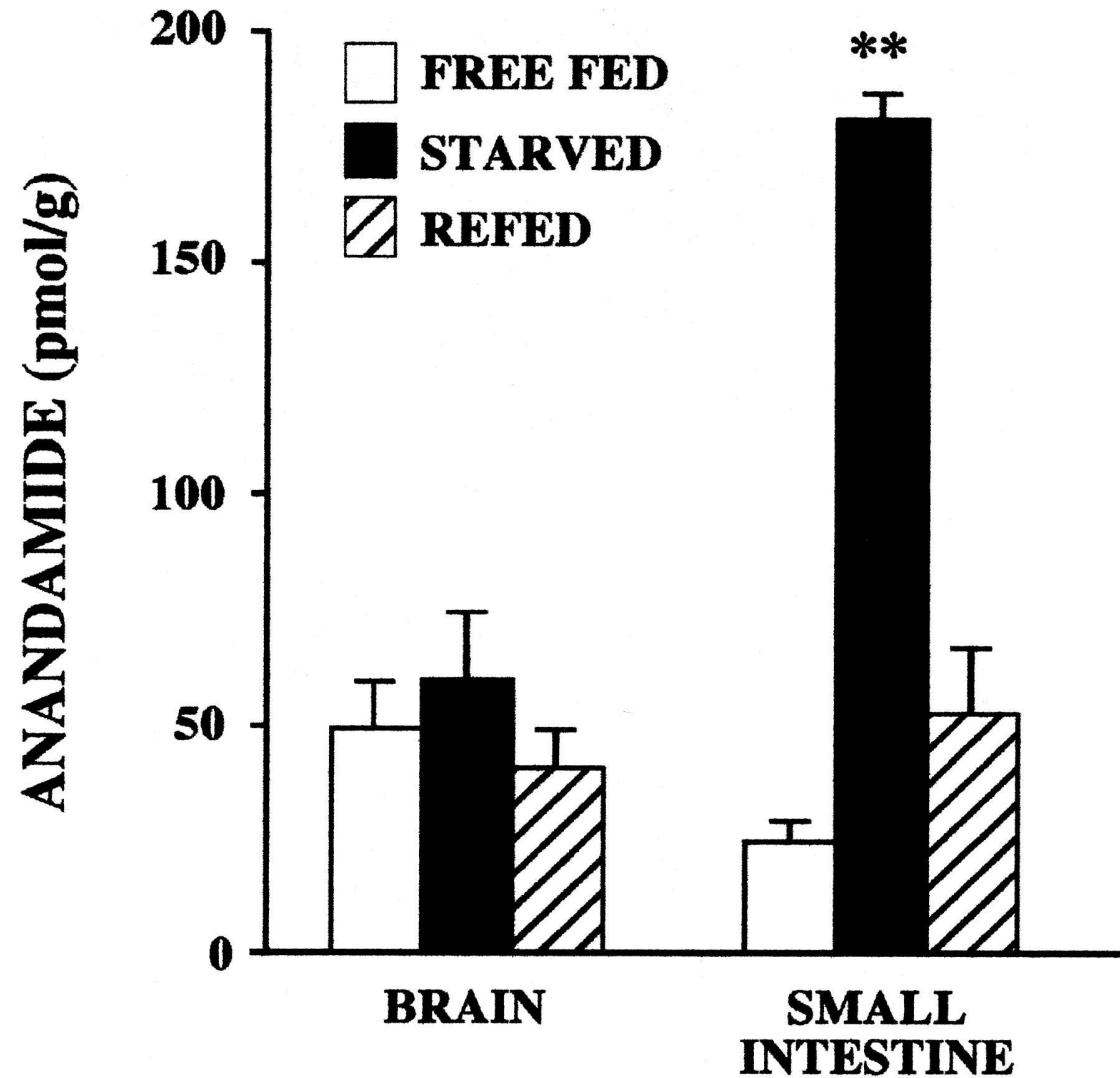
Conclusions

Increased EC plasma levels of AEA and 2-AG are associated with coronary circulatory dysfunction in obese individuals. This observation might suggest increases in EC plasma levels as a novel endogenous cardiovascular risk factor in obesity, but needing further investigations.

Keywords

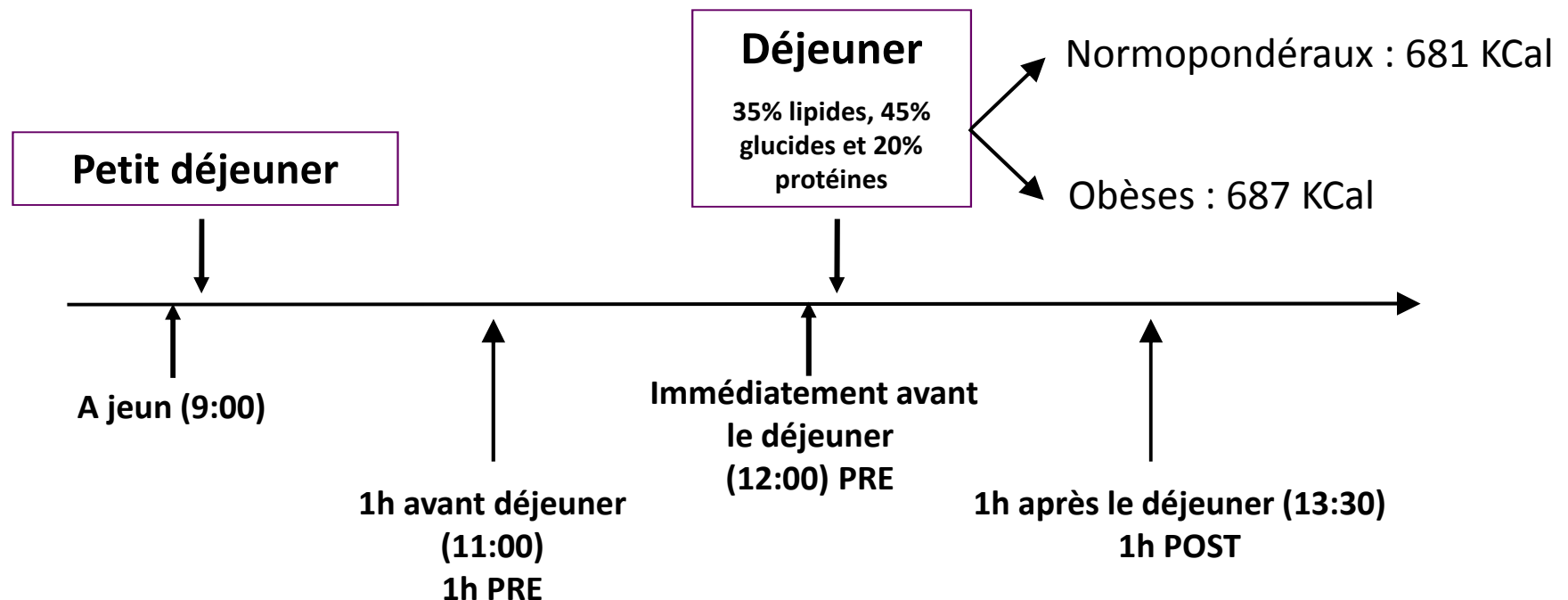
blood flow † endocannabinoids † circulation † coronary disease † endothelium † obesity

SEC et prise alimentaire

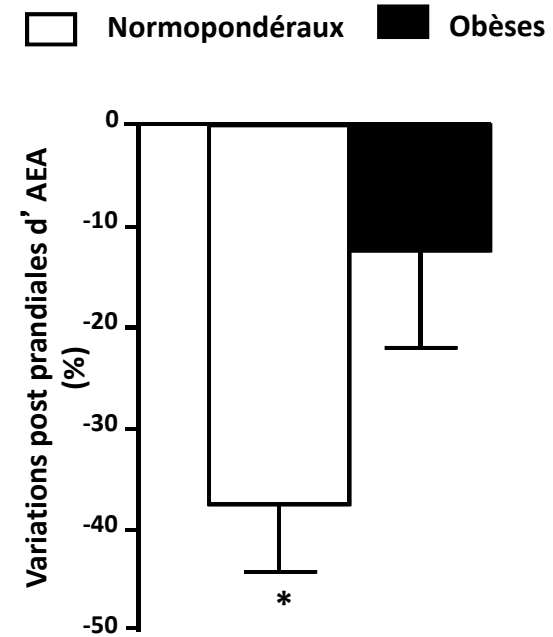
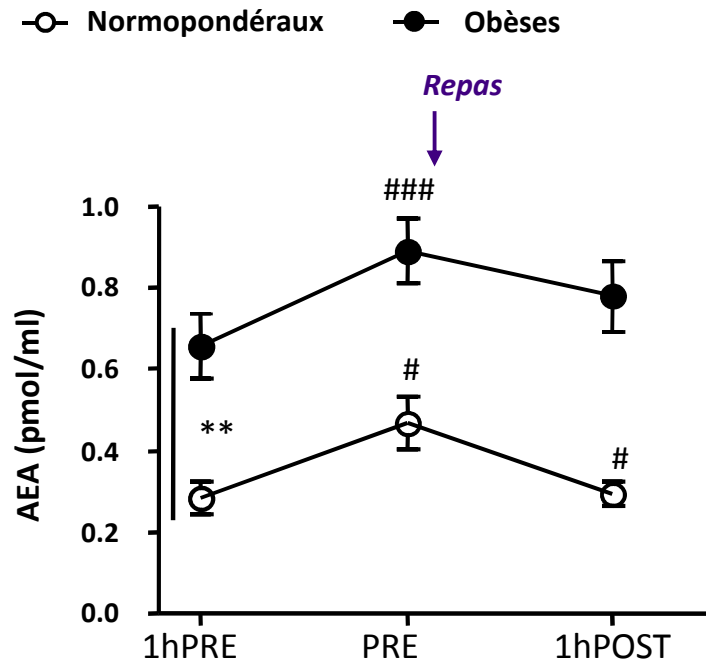


SEC et prise alimentaire

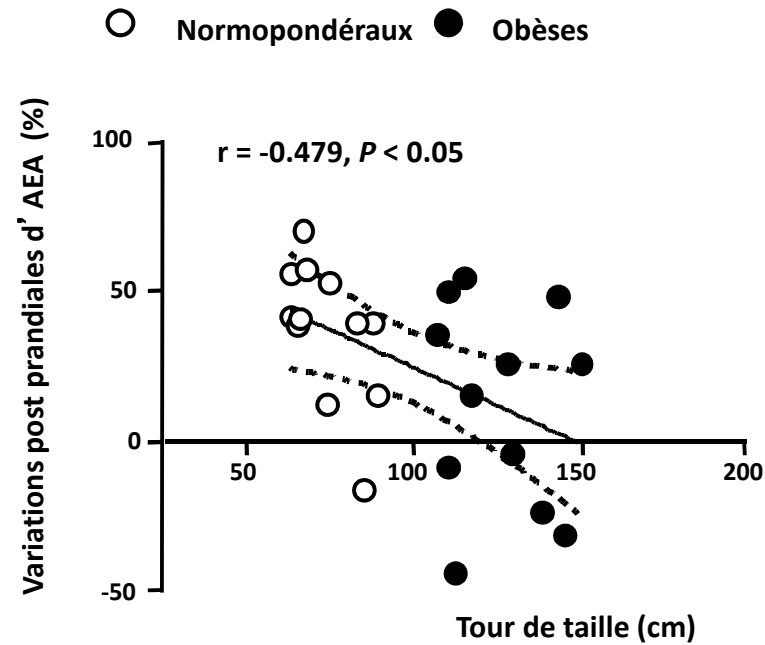
- 12 sujets obèses
- 12 sujets normopondéraux
- Concentrations plasmatiques d'AEA et de 2-AG à jeun et en réponse à un repas
- Concentrations plasmatiques de PYY en réponse à un repas



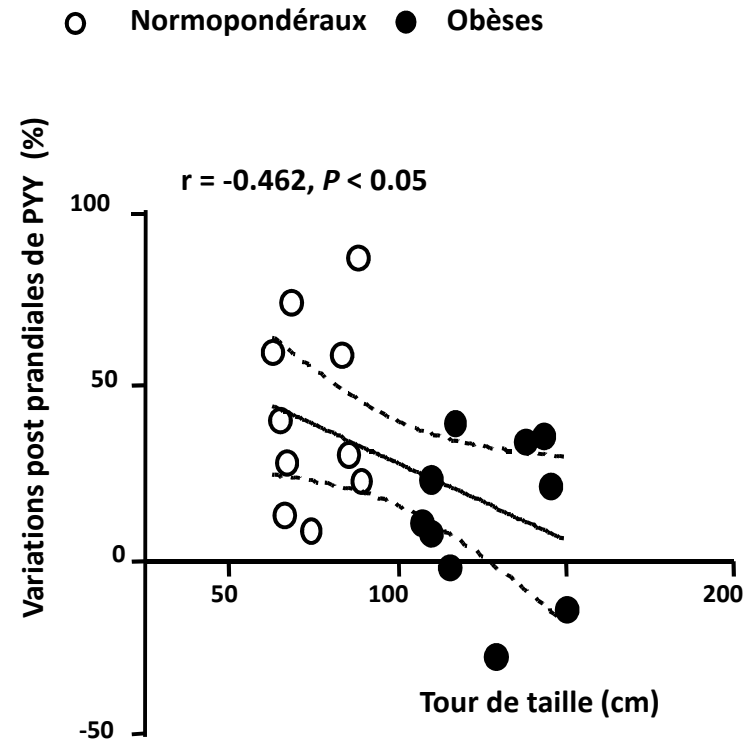
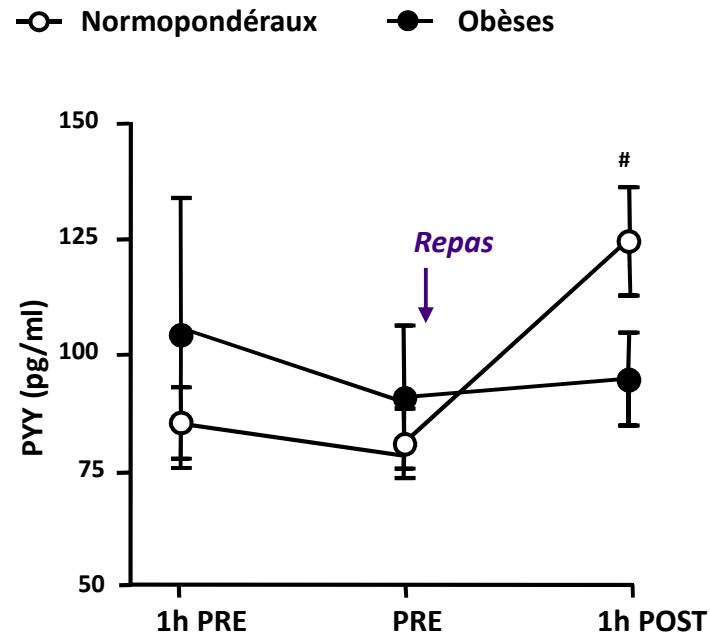
SEC et prise alimentaire



SEC et prise alimentaire

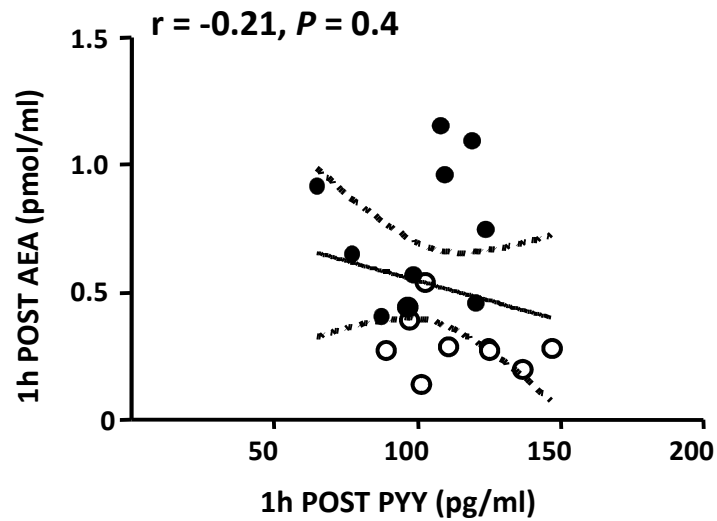


SEC et prise alimentaire

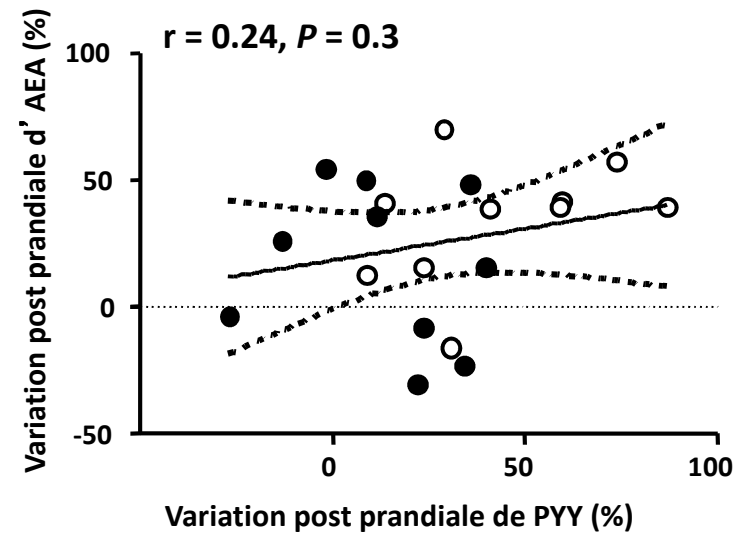


SEC et prise alimentaire

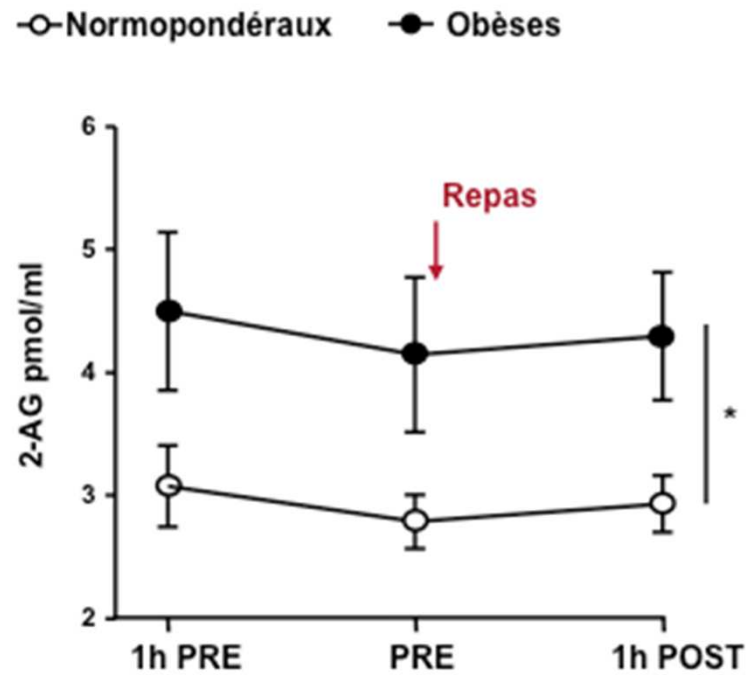
○ Normopondéraux ● Obèses



○ Normopondéraux ● Obèses

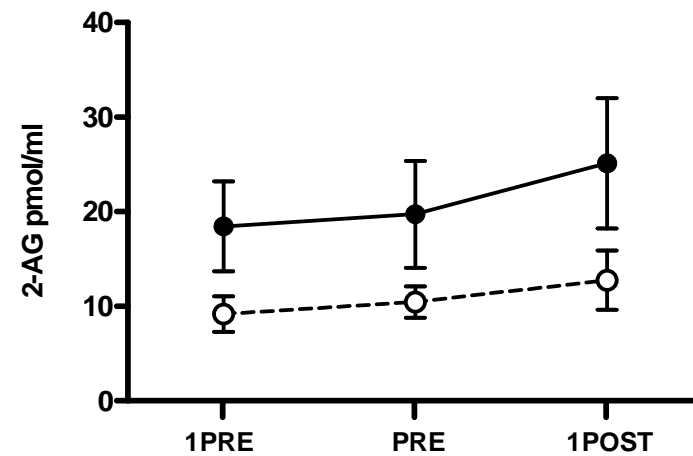
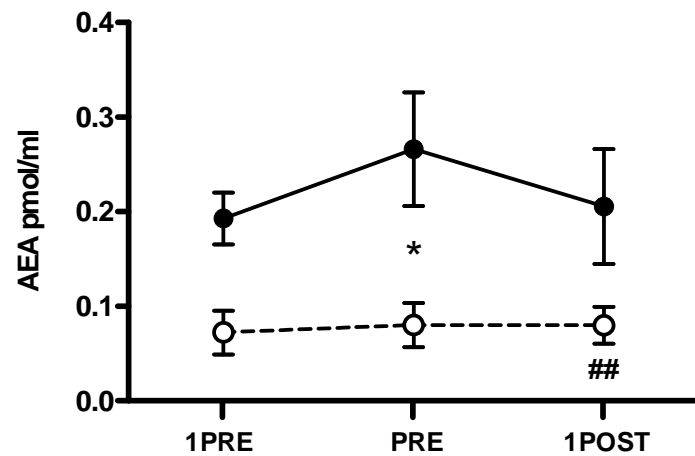


SEC et prise alimentaire

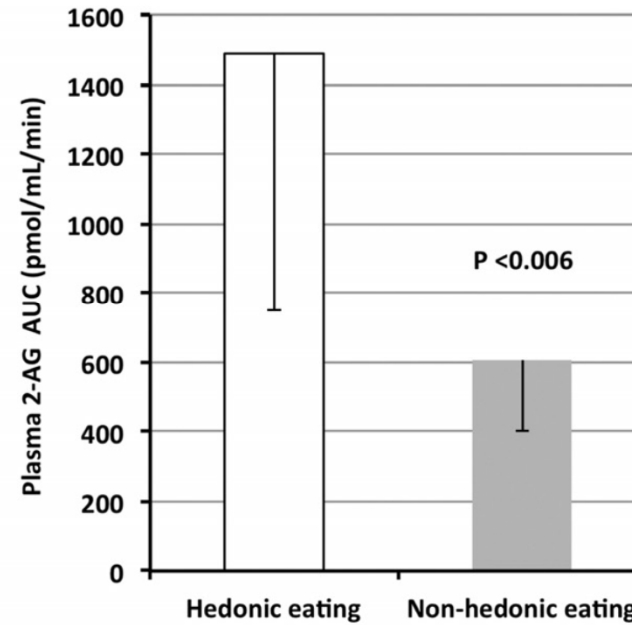
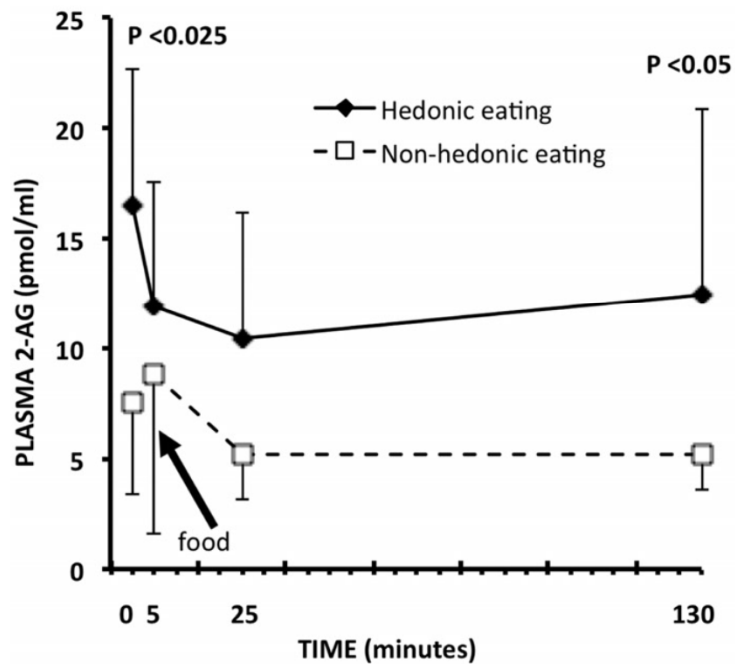


ECs salivaires et prise alimentaire

○ Normopondéraux ● Obèses



SEC et prise alimentaire



SEC, obésité et perte de poids

Population	Intervention	Durée	% Poids perdu	Résultats	Ref
20 femmes obèses	Hygiène de vie	12 semaines	5	ECs non modifiés	Engeli 2005
20 hommes et femmes obèses	Sibutramine	12 semaines	5	ECs non modifiés	Engeli 2008
49 hommes obèses	Hygiène de vie	52 semaines	6,9	⚡ AEA et 2-AG	Di Marzo 2009

SEC, obésité et perte de poids

	Avant l'intervention	Après l'intervention
Sexe (M/F)	4/8	4/8
Age (années)	45,0 ± 2,5	45,0 ± 2,5
Poids (Kg)	121,74 ± 8,93	115,0 ± 7,98 **
IMC (Kg/m ²)	44,3 ± 3,1	41,8 ± 2,8 **
Tour de taille (cm)	123,5 ± 5,3	118,7 ± 5,2 **
PAS (<140 mmHg)	127,3 ± 7,5	118,3 ± 3,9 *
PAD (<90 mmHg)	74,7 ± 3,9	71,1 ± 2,5
Glucose (4,0-5,6 mmol/l)	5,97 ± 0,21	5,6 ± 0,20 *
HDL cholestérol (1,0-1,80 mmol/l)	1,17 ± 0,07	1,08 ± 0,32
Triglycerides (0,3-1,7 mmol/l)	1,45 ± 0,44	0,95 ± 0,08 *
ASAT (10-35 U/l)	20,25 ± 1,67	16,25 ± 1,19 *
ALAT (5-40U/l)	31,08 ± 4,31	25,33 ± 3,56 **
Gamma-GT (5-38 UI/l)	33,42 ± 6,58	25,55 ± 4,33 *

*P<0.05, **P<0.01

Matias, Gatta-Cherifi et al, Plos One 2012

SEC et pathologies métaboliques chez l'Homme

- Encore des questions ...
- Encore des imprécisions dans la quantification des endocannabinoïdes
- Le SEC est impliqué dans les pathologies métaboliques chez l'Homme
- Le SEC est toujours une cible thérapeutique des maladies métaboliques chez l'Homme

***Equipe Equilibre Energétique et
Obésité, INSERM U862***

Daniela Cota

Antoine Tabarin

Samantha James

Caroline André

Magalie Haissaguerre

Omar Guzman

Wilfrid Mazier

Nicolas Saucisse

Amandine Ferrière

Nathalie Dupuy

Camille Gouzien

Bruno Aouizerate

***Neurocentre Magendie INSERM
U862***

Pier-Vincenzo Piazza

Isabelle Matias

Monique Vallée

Giovanni Marsicano

Thiery Leste-Lasserre

Haut-Lévêque Hospital, Bordeaux

Antoine Tabarin

Henri Gin

Vincent Rigalleau

Jean Benoit Corcuff

Agnes Georges

Roselyne Baudoin

Elisa Maury

Personnel paramédical

***INSERM Avenir Programme, FP7-Reprobesity, CHU Bordeaux
Société Française de Diabétologie, Société Française d'Endocrinologie***