

Journées Francophones de Nutrition
2014, Bruxelles

Systeme endocannabinoïde et Exercice

Elsa Heyman - MCU

Université Droit et Santé Lille 2

EA 4488 'Activité Physique, Muscle, Santé'

Equipe 1 de l'URePSSS

• **Déclaration d'intérêts de Mme/M.** : Heyman Elsa.....

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

Non

Société(s) :

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

Non

Société(s) :

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

Non

Société(s) :

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

Non

Société(s) :

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

Non

Société(s) :

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

Non

Société(s) :

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

Non

Société(s) :

* Effacer l'option inadéquate

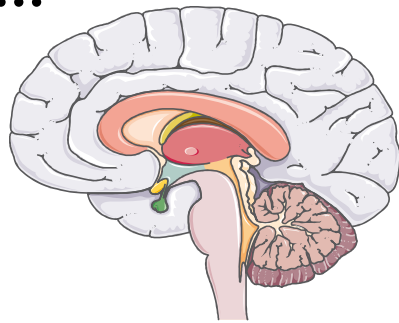
Introduction

Neurogenèse

Appétit

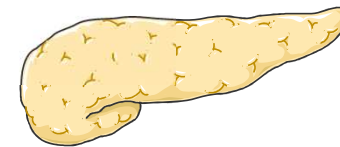
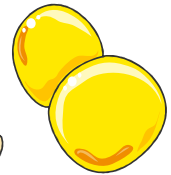
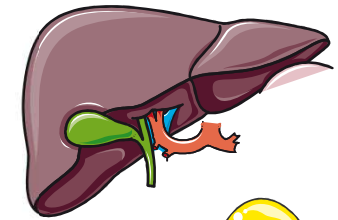
Récompense

...

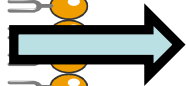
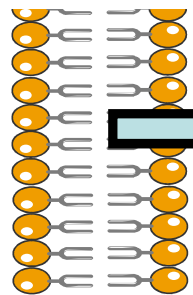


Métabolisme glucidique
et lipidique...

Newman et coll.
Eur J Neurosci 2007



**Système
Endocannabinoïde**

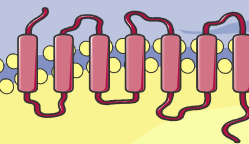


Ligands :
Endocannabinoïdes
AEA, 2-AG



**Enzymes biosynthèse et
dégradation**

Récepteurs (CB1 et CB2)



Pagotto et coll. *Endocrine Reviews* 2006

Plan de l'exposé

✓ - **Activation du Syst. Endocannabinoïde à l'exercice**

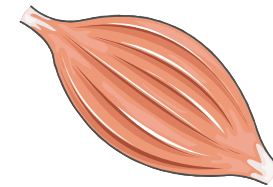
1 – Evolution des endocannabinoïdes à l'exercice aigu

2 – Mécanisme de l'augmentation d'AEA plasmatique ?

✓ - **Répercussions métaboliques ?**

1 – Système endocannabinoïde et muscle squelettique

2 – Perspectives cliniques de l'exercice chronique



✓ - **Répercussions sur la plasticité cérébrale ?**



✓ - **Endocannabinoïdes et Addiction au sport**

Endocannabinoïdes plasmatiques & Exercice aigu

Chez l'homme



	Protocoles d'exercice	2-AG	AEA	Congénères
Sparling et coll. Neuroreport 2003	16 ♂ entraînés 45 min pédalage/course	Aérobic Pas de Δ	↗ x 2	
Feuerecker et coll. EJAP 2012	12 ♂ entraînés Randonnée sur plat ou montée de 3,5-5,5h		→ ↗ x 2	
Heyman et coll. PNEC 2012	11 ♂ très entraînés 1h pédalage modéré suivi de 30min de contre la montre intense		→ ↗ x 2	↗ OEA, PEA
Raichlen et coll. J Exp Biol 2012 EJAP 2012	10 ♂ et ♀ entraînés 30min marche ou courses à différentes intensités		→ ↗x2,5 ↗ x 4 →	
Koltyn et coll. J Pain 2014	29 ♂ et 29 ♀ - 3min Exercice isométrique 25% Force Maximale Volontaire	Force ↗	↗	↗ OEA, PEA, DEA, 2-OG

Chez l'animal



Très intense ≈ 90% VO₂max

Galdino et coll. Neuropharma 2014 Anaesth Analg 2014

Aérobic ≈ **45min**
(20m/min) Tapis roulant
Force **7,5 min**

↗ 2-AG

↗ AEA

↗ OEA, PEA

Plan de l'exposé

✓ - **Activation du Syst. Endocannabinoïde à l'exercice**

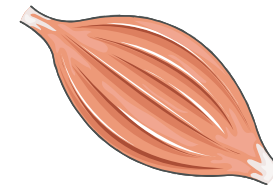
1 – Evolution des endocannabinoïdes à l'exercice aigu

2 – Mécanisme de l'augmentation d'AEA plasmatique ?

✓ - **Répercussions métaboliques ?**

1 – Système endocannabinoïde et muscle squelettique

2 – Perspectives cliniques de l'exercice chronique



✓ - **Répercussions sur la plasticité cérébrale ?**

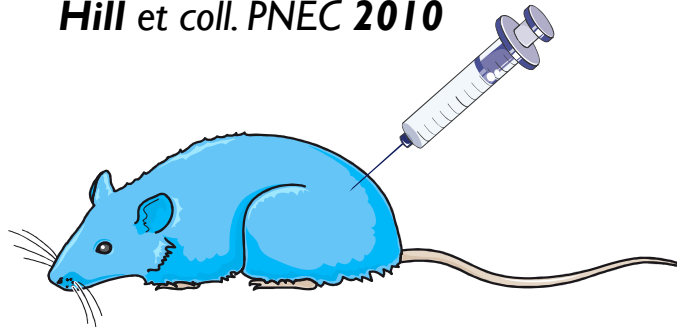


✓ - **Endocannabinoïdes et Addiction au sport**

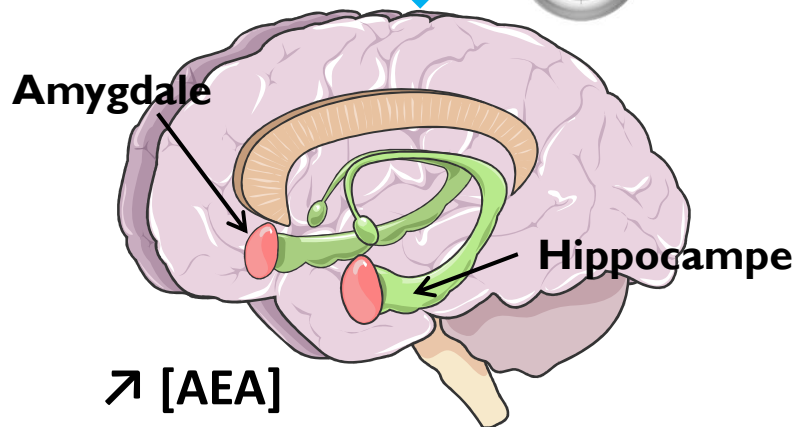
↗ [AEA] à l'exercice aérobique : quel mécanisme ?

Rôle de ↗ [cortisol]_s ?

Hill et coll. PNEC 2010



Injection périphérique de corticostérone à des doses physiologiques



↗ [AEA]
Pas de Δ [2-AG]

Drugos et coll. Neuropsychopharma. 2012



Stress psychologique (10min)



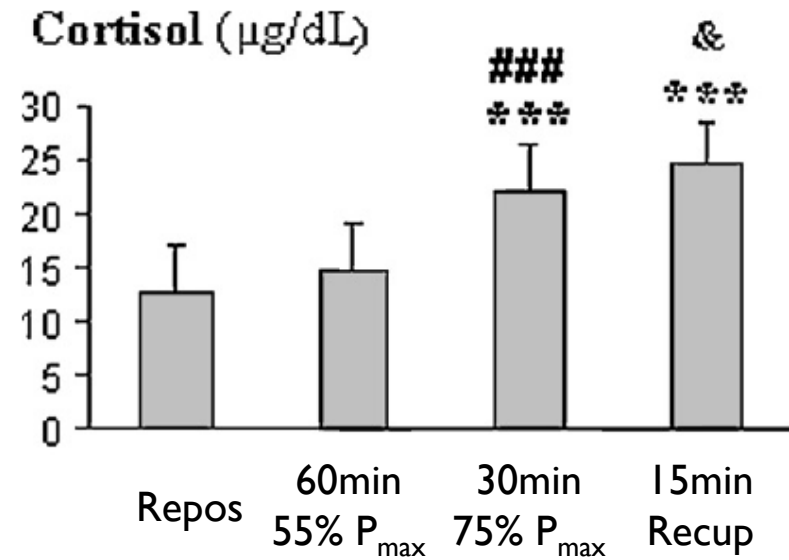
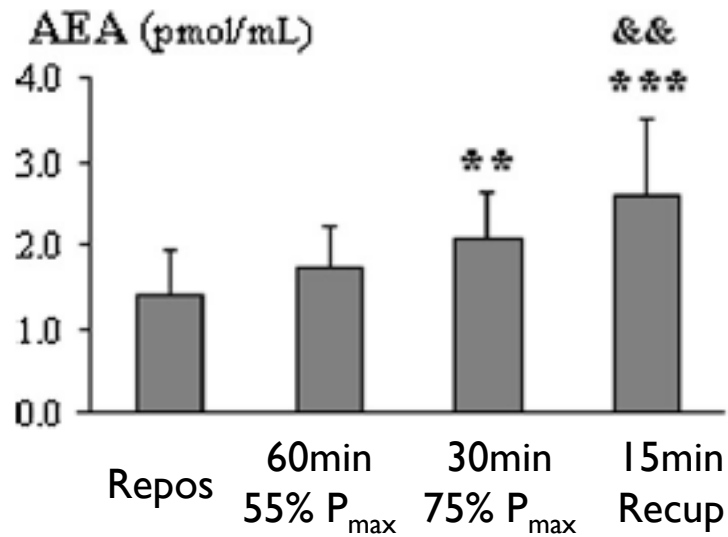
↗ [Cortisol]_s
↗ [AEA]_s, [PEA]_s, [OEA]_s
Pas de Δ [2-AG]_s

Sérum



↗ [AEA] à l'exercice aérobique : quel mécanisme ?

Heyman et coll. *Psychoneuroendocrinology* 2012



**Corrélation positive ($r = 0,61$; $P < 0,05$)
[Cortisol] et [AEA] à 15min de récupération**

Plan de l'exposé

✓ - **Activation du Syst. Endocannabinoïde à l'exercice**

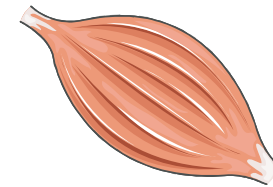
1 – Evolution des endocannabinoïdes à l'exercice aigu

2 – Mécanisme de l'augmentation d'AEA plasmatique ?

✓ - **Répercussions métaboliques ?**

1 – Système endocannabinoïde et muscle squelettique

2 – Perspectives cliniques de l'exercice chronique



✓ - **Répercussions sur la plasticité cérébrale ?**

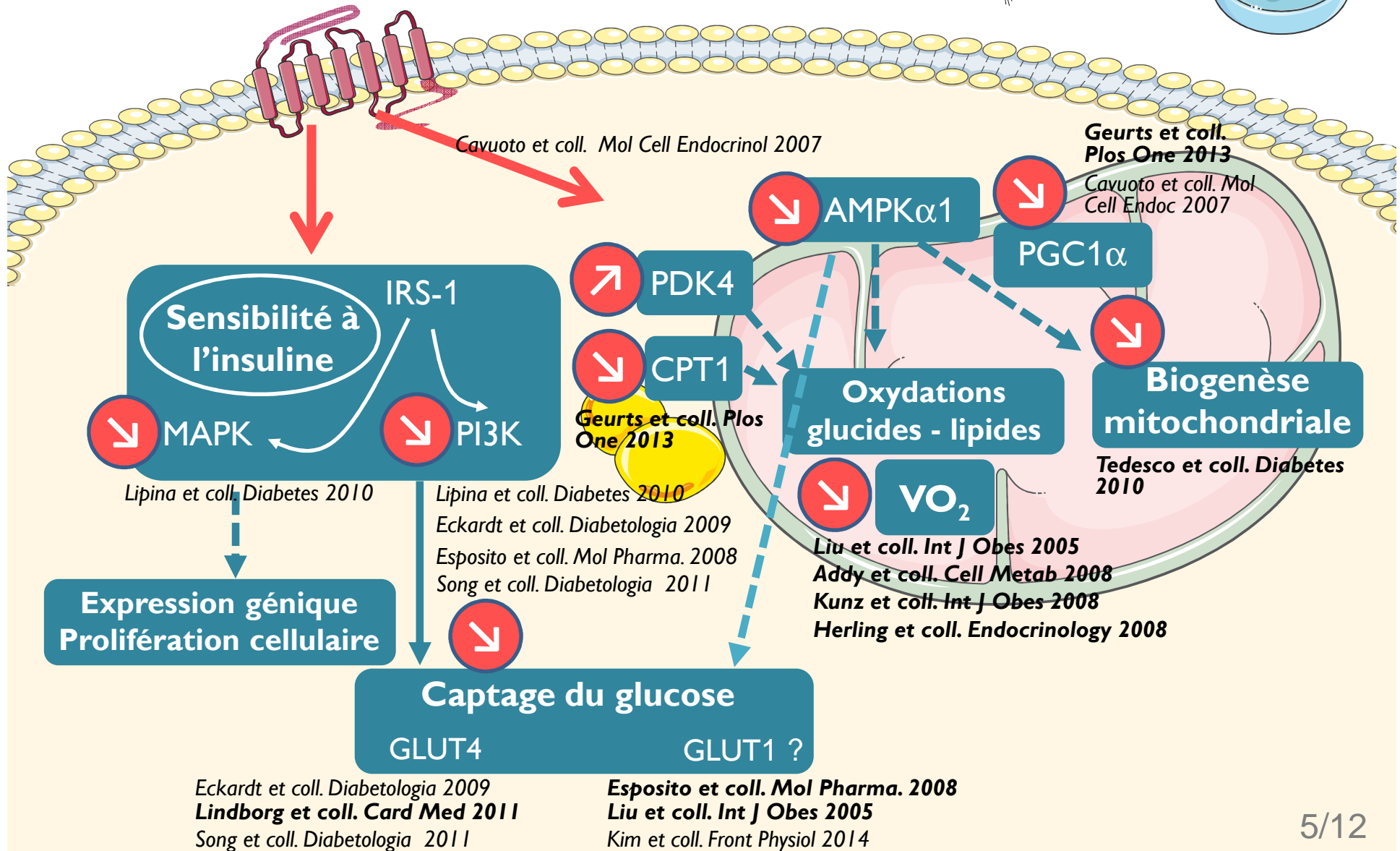
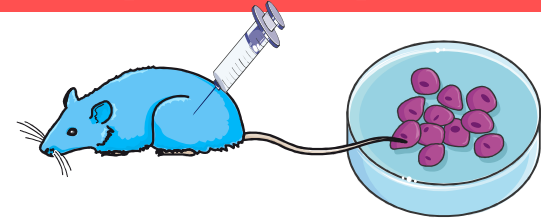


✓ - **Endocannabinoïdes et Addiction au sport**

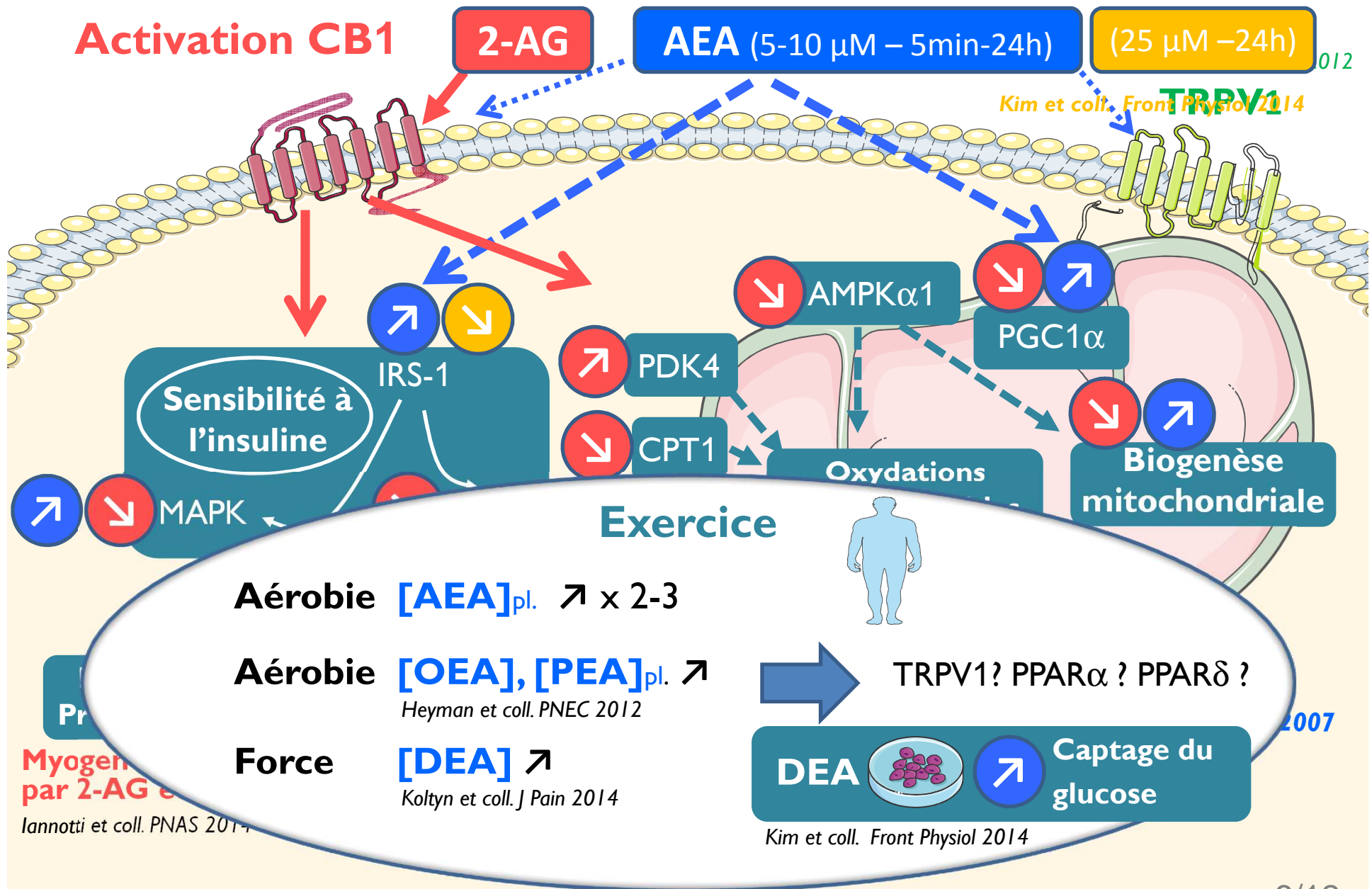
Répercussions métaboliques – Le muscle squelettique

Heyman et coll. Obesity Reviews 2012

Activation CB1



Répercussions métaboliques – Le muscle squelettique



Myogen...
par 2-AG...
Iannotti et coll. PNAS 2014

Plan de l'exposé

✓ - **Activation du Syst. Endocannabinoïde à l'exercice**

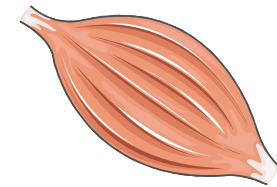
1 – Evolution des endocannabinoïdes à l'exercice aigu

2 – Mécanisme de l'augmentation d'AEA plasmatique ?

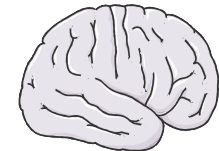
✓ - **Répercussions métaboliques ?**

1 – Système endocannabinoïde et muscle squelettique

2 – Perspectives cliniques de l'exercice chronique



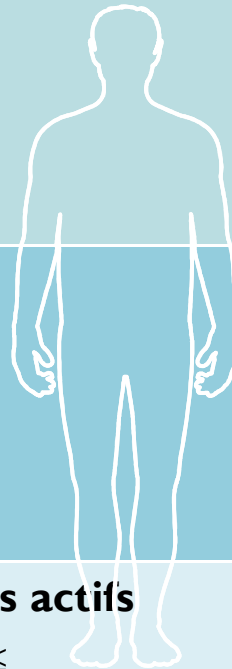
✓ - **Répercussions sur la plasticité cérébrale ?**



✓ - **Endocannabinoïdes et Addiction au sport**

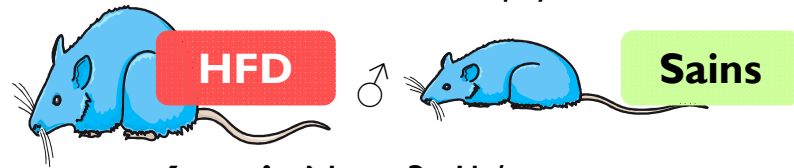
Répercussions métaboliques – Exercice chronique - eCBs

	Sujets	Programme exercice	eCBs plasma (jeun)
Di Marzo et coll. Diabetologia 2009	49 ♂ Obésité viscérale	1 an Exercice non supervisé + Nutrition	<p>↘ [2-AG] de 62,3% Corrélée à ↘ VAT, TG, ↗ HDL</p> <p>↘ [AEA] de 7,1%</p>
Fernandez-Aranda et coll. Plos One 2014	♀ 73 obèses 116 saines	Activité physique (accélérométrie)	<p>[AEA] et [OEA] ↗ Corrélées à ↗ activité physique modérée</p> <p>[2-AG] non corrélée à act. phys</p>
Gasperi et coll. MSSE 2013	16 ♂ sains	8 actifs vs 8 moins actifs ≈8h aérobie/sem vs. ≤ recommandations habituelles VO ₂ max ≈45,6 vs. 40,4 mL.min ⁻¹ .kg ⁻¹	<p>Pas ≠ intergroupe de :</p> <p>[2-AG] [AEA], [PEA] (ni de FAAH_{sg})</p>



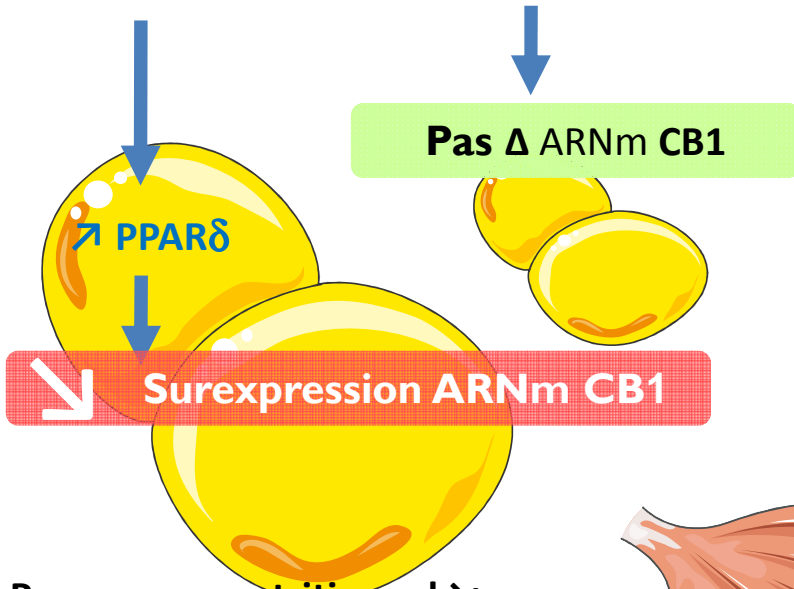
Répercussions métaboliques – Exercice chronique – Récepteurs

Yan et coll. Biochem Biophys Res Com 2007



6 mois Nage 3x1h/sem

Pas Δ ARNm CB1



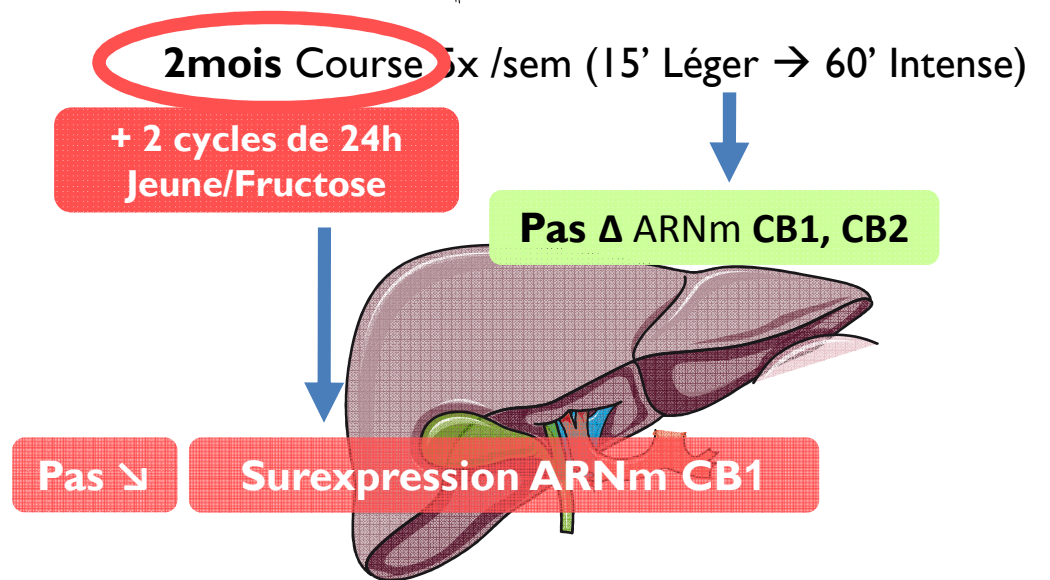
Yasari et coll. J Nutr Metab 2012



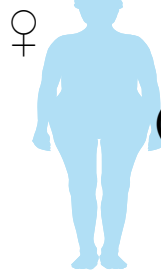
2mois Course 5x /sem (15' Léger → 60' Intense)

+ 2 cycles de 24h Jeune/Fructose

Pas Δ ARNm CB1, CB2

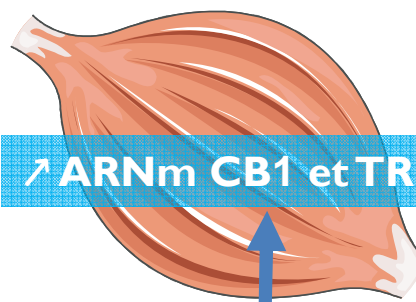


Programme nutritionnel ↓
 Surexpression ARNm CB1



Pas d'effet de 5mois 3j/sem
 (45' modérée ou 30' intense)

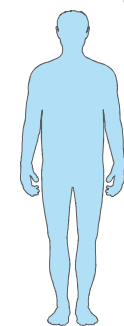
Surcharge/Obésité



4mois 60min Aérobie+Force /sem

Insuffisants cardiaques

♂ et ♀



You et coll. Lipids Health Dis 2011

Antunes-Correa et coll. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2014

Plan de l'exposé

✓ - **Activation du Syst. Endocannabinoïde à l'exercice**

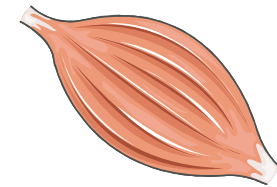
1 – Evolution des endocannabinoïdes à l'exercice aigu

2 – Mécanisme de l'augmentation d'AEA plasmatique ?

✓ - **Répercussions métaboliques ?**

1 – Système endocannabinoïde et muscle squelettique

2 – Perspectives cliniques de l'exercice chronique

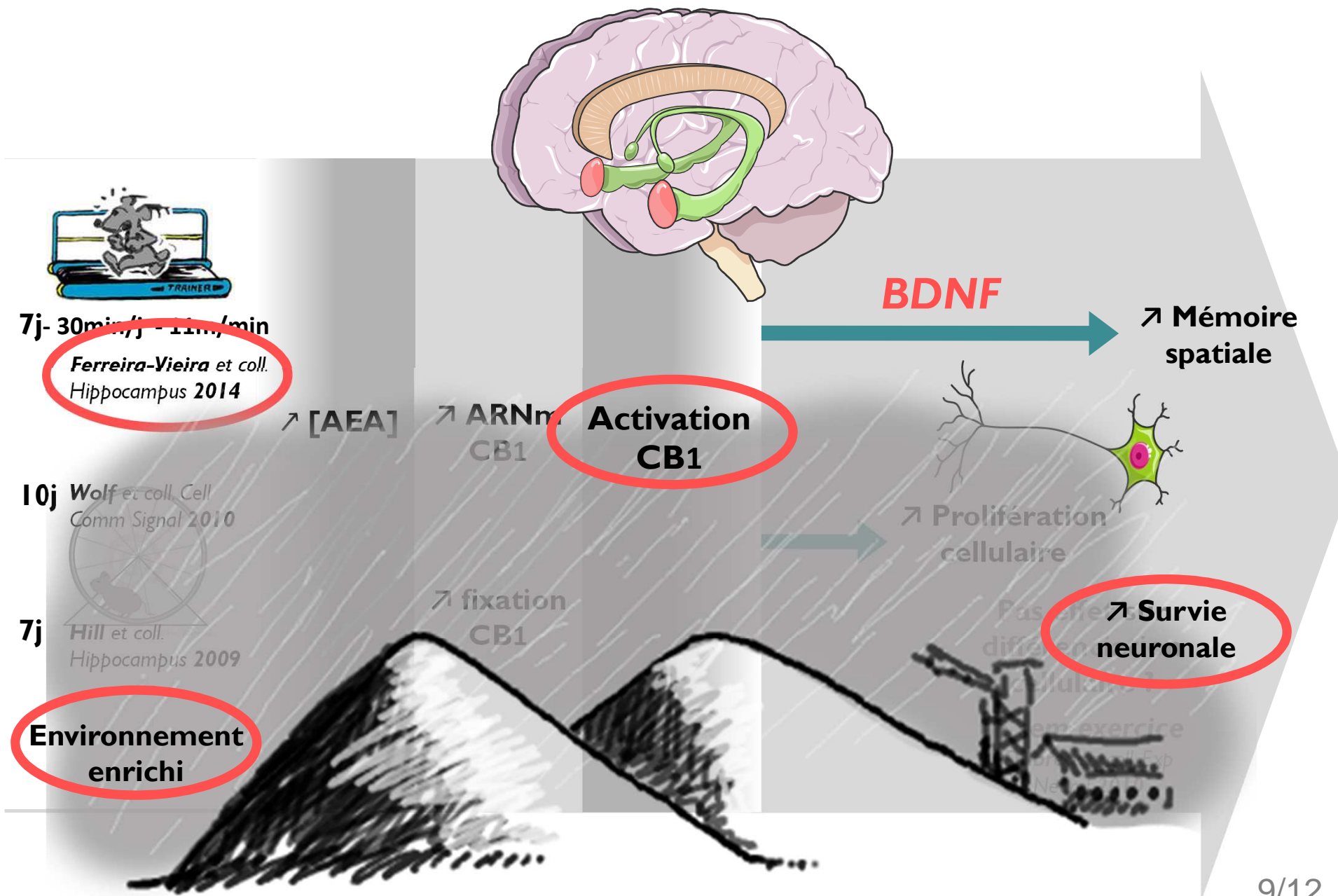


✓ - **Répercussions sur la plasticité cérébrale ?**



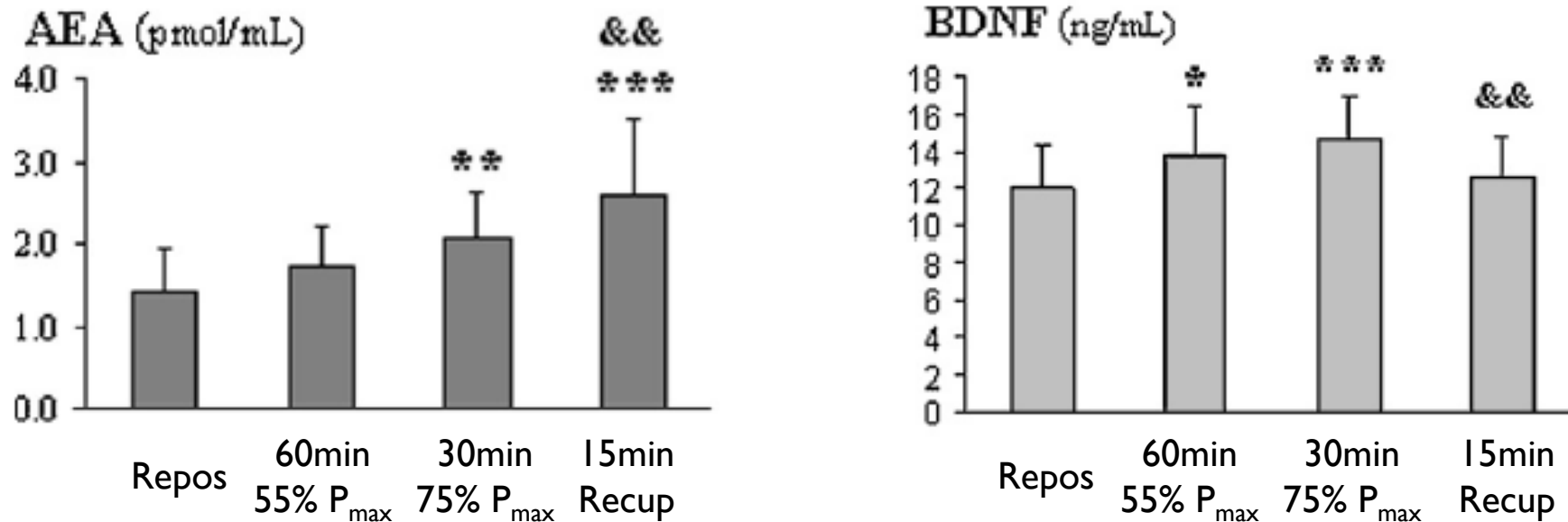
✓ - **Endocannabinoïdes et Addiction au sport**

Répercussions sur la plasticité cérébrale



Répercussions sur la plasticité cérébrale

Heyman et coll. *Psychoneuroendocrinology* 2012



**Corrélations positives [AEA] et [BDNF]
à la fin de l'exercice et à la récupération
 $r > 0,66 ; P < 0,05$**

Rasmussen et coll. *Exp Physiol* 2009

**Le cerveau contribue à 70-80% du BDNF
périphérique à l'exercice**

Plan de l'exposé

✓ - **Activation du Syst. Endocannabinoïde à l'exercice**

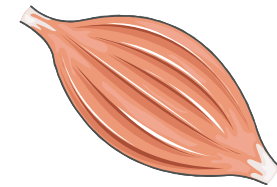
1 – Evolution des endocannabinoïdes à l'exercice aigu

2 – Mécanisme de l'augmentation d'AEA plasmatique ?

✓ - **Répercussions métaboliques ?**

1 – Système endocannabinoïde et muscle squelettique

2 – Perspectives cliniques de l'exercice chronique



✓ - **Répercussions sur la plasticité cérébrale ?**



✓ - **Endocannabinoïdes et Addiction au sport**

Systeme endocannabinoïde & 'Runner's High'

Circuits de la récompense

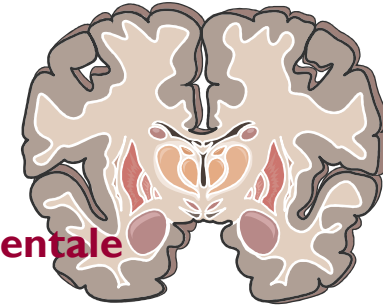
Dubreucq et coll. *Biol Psychiatr* 2013

Récepteurs D2 dopaminergiques



Striatum

Aire tegmentale ventrale



Giuffrida et coll. **AEA ? - CB1**
Nature Neurosci 1999

↘ neurotransmission GABA

↗ activation dopaminergique

Protège contre stress subséquent

De Chiara et coll. *Neuropsychopharma* 2010

Corrélations Sensations positives
et [AEA]pl à l'exercice

Raichlen et coll. *J Exp Biol* 2012

« Addiction » au sport

Activité volontaire dans un nouvel environnement



3h-12h Dubreucq et coll. *Exp Neurol* 2010

Chaouloff et coll. *Physiology* 2010

Keeney et coll. *Behav Pharm* 2008

Raichlen et coll. *J Exp Biol* 2012

Rasmussen et Hiller *Clin Psychopharma* 2011

Wilkinson et coll. *Genes Brain Behav* 2013



Systeme endocannabinoïde & 'Runner's High'

Circuits de la récompense

Dubreucq et coll. Biol Psychiatr 2013

Récepteurs D2 dopaminergiques

AEA ? - CB1

↘ neurotransmission GABA

↗ activation dopaminergique

« Addiction » au sport

Galdino et coll. Anaest Analg 2014

Galdino et coll. Neuropharmacol 2014

Exercice Force 7,5 min

Exercice aérobic exhaustif 50min

AEA, 2-AG, CB1 (subst. Grise périaqueducale), CB2

Effet anti nociceptif de l'exercice



DEA

Isométrique 3min

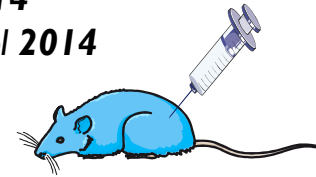
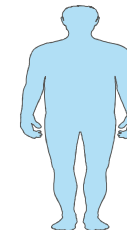
Koltyn et coll. J Pain 2014

PEA

Force léger 20min

Sujets douleurs chroniques

Ghafari et coll. Pain 2013



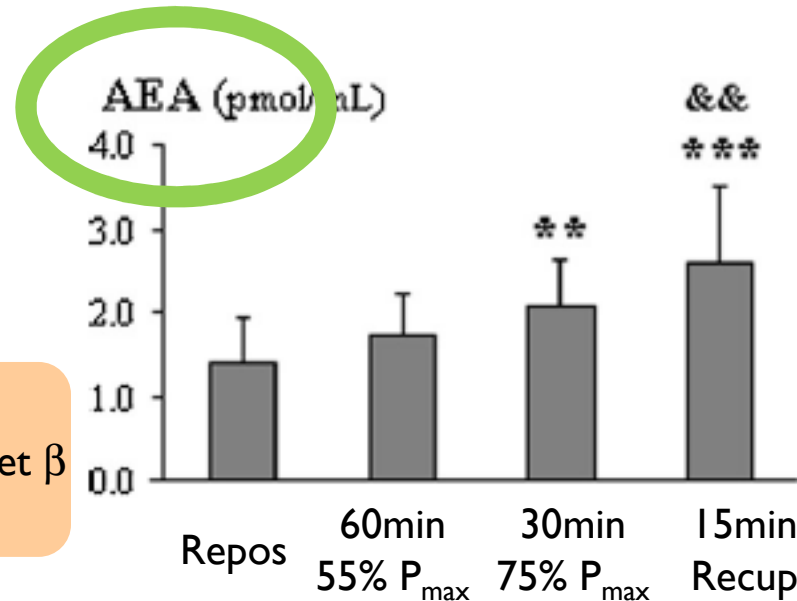
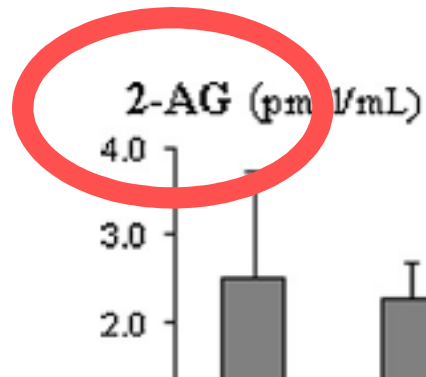
**Merci pour
votre attention**

elsa.heyman@univ-lille2.fr

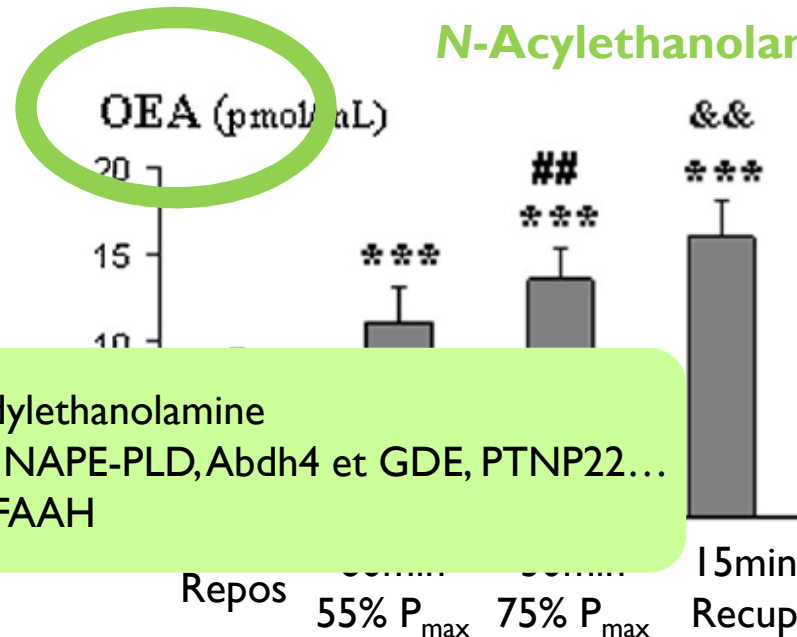
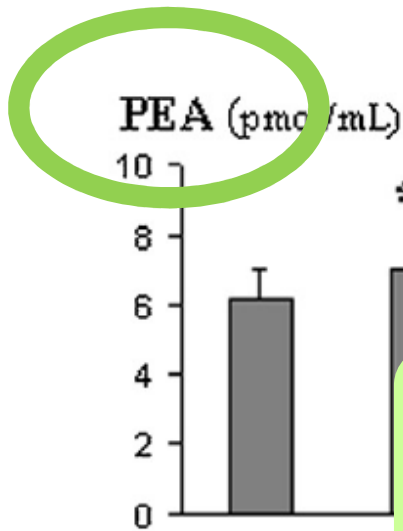
Diapos Supplémentaires

↑ [AEA] à l'exercice aérobique : quels mécanismes ?

Heyman et coll. Psychoneuroendocrinology 2012



Précurseurs : Diacylgcérols
Enzymes biosynthèse: Diacylgcérol lipases α et β
Enzymes dégradation: MAGL, a,b-hydrolase 6

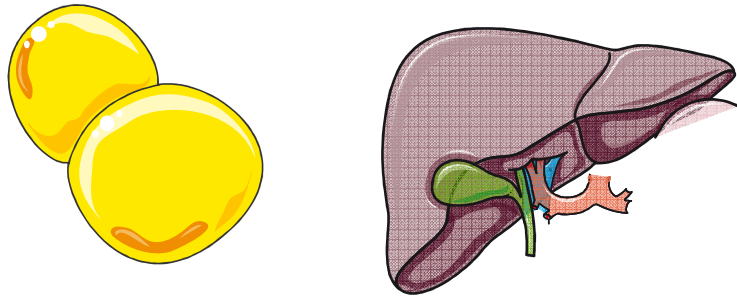


N-Acylethanolamines

Précurseurs : Phosphatidylethanolamine
Enzymes biosynthèse : NAPE-PLD, Abdh4 et GDE, PTNP22...
Enzyme dégradation: FAAH

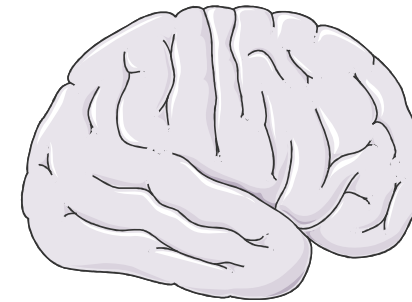
↗ [AEA] à l'exercice aérobique : quels mécanismes ?

Origine de ↗ [AEA] plasma : Périphérique et/ou Centrale?



Newman et coll. *Eur J Neurosci* **2007**

Koltyn et coll. *J Pain* **2014**



Hill et coll. *Hippocampus* **2010**

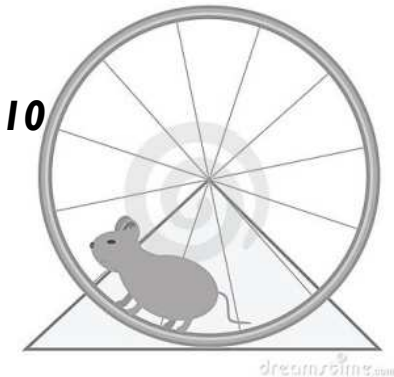
Exercice (8 jours)

Pas de Δ [2-AG]hippocampe

↗ [AEA]hippocampe

Pas de variation de activité FAAH

↗ biosynthèse ?



Dia supplémentaire

↗ [AEA] à l'exercice : quels mécanismes ?

Rôle de \downarrow [insuline]_{pl} ?

Chez des sujets insulino-sensibles :

Clamp euglycémique
hyperinsulinémique



\downarrow FAAH \rightarrow

Murdolo et coll. J
Enoc Invest 2007

Pas de Δ [2-AG]_{pl}

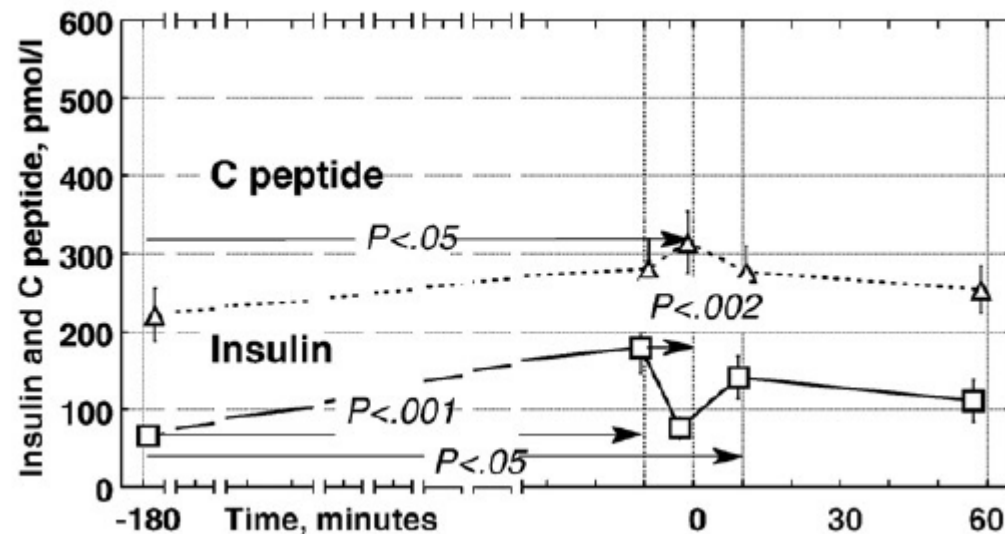
[AEA]_{pl} \downarrow

[PEA] et [OEA]_{pl} \downarrow

Abdulnour et coll. Obesity 2014

Di Marzo et coll. Eur J Endoc 2009

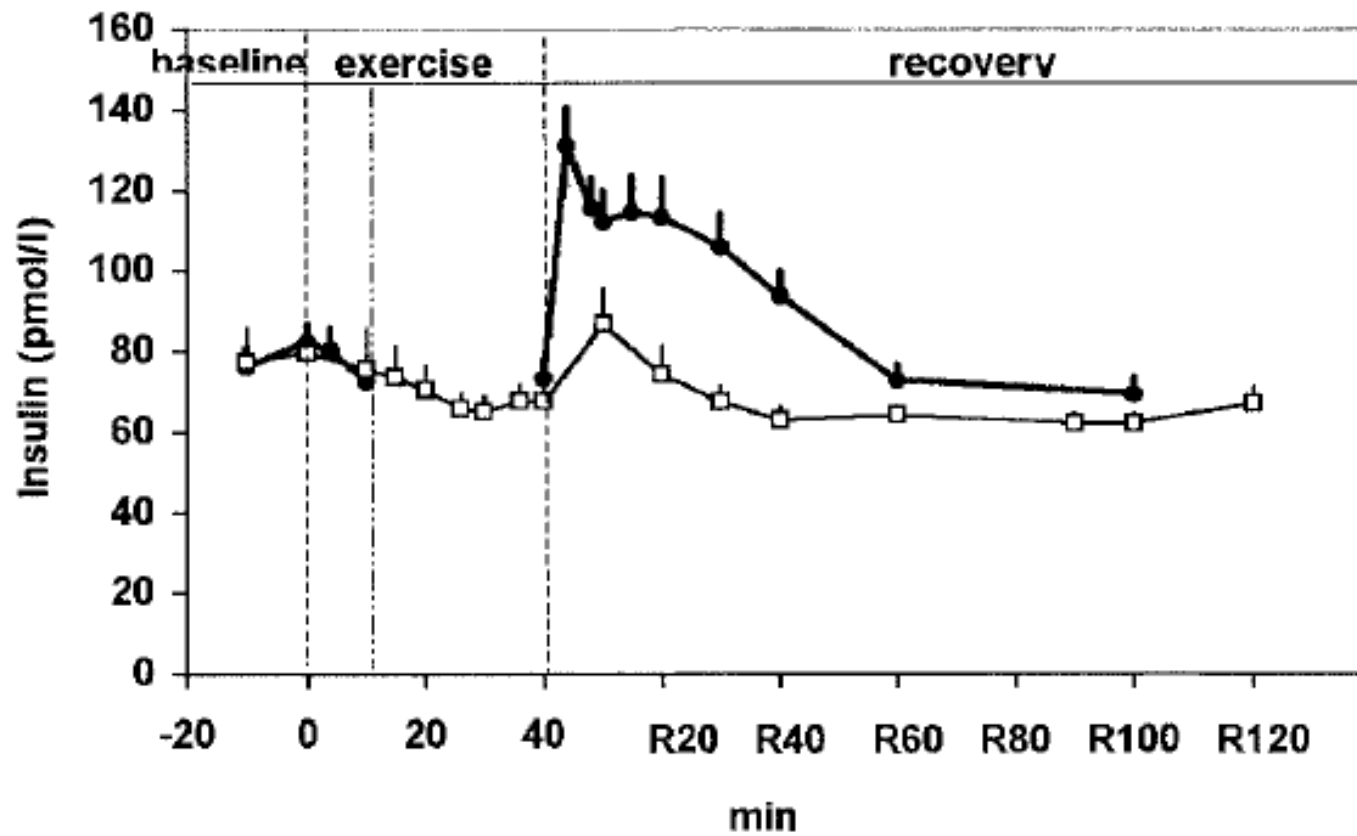
Szewieczek et coll. J
Diabetes Complic. 2009



↗ [AEA] à l'exercice : quels mécanismes ?

Rôle de ∇ [insuline]_{pl} ?

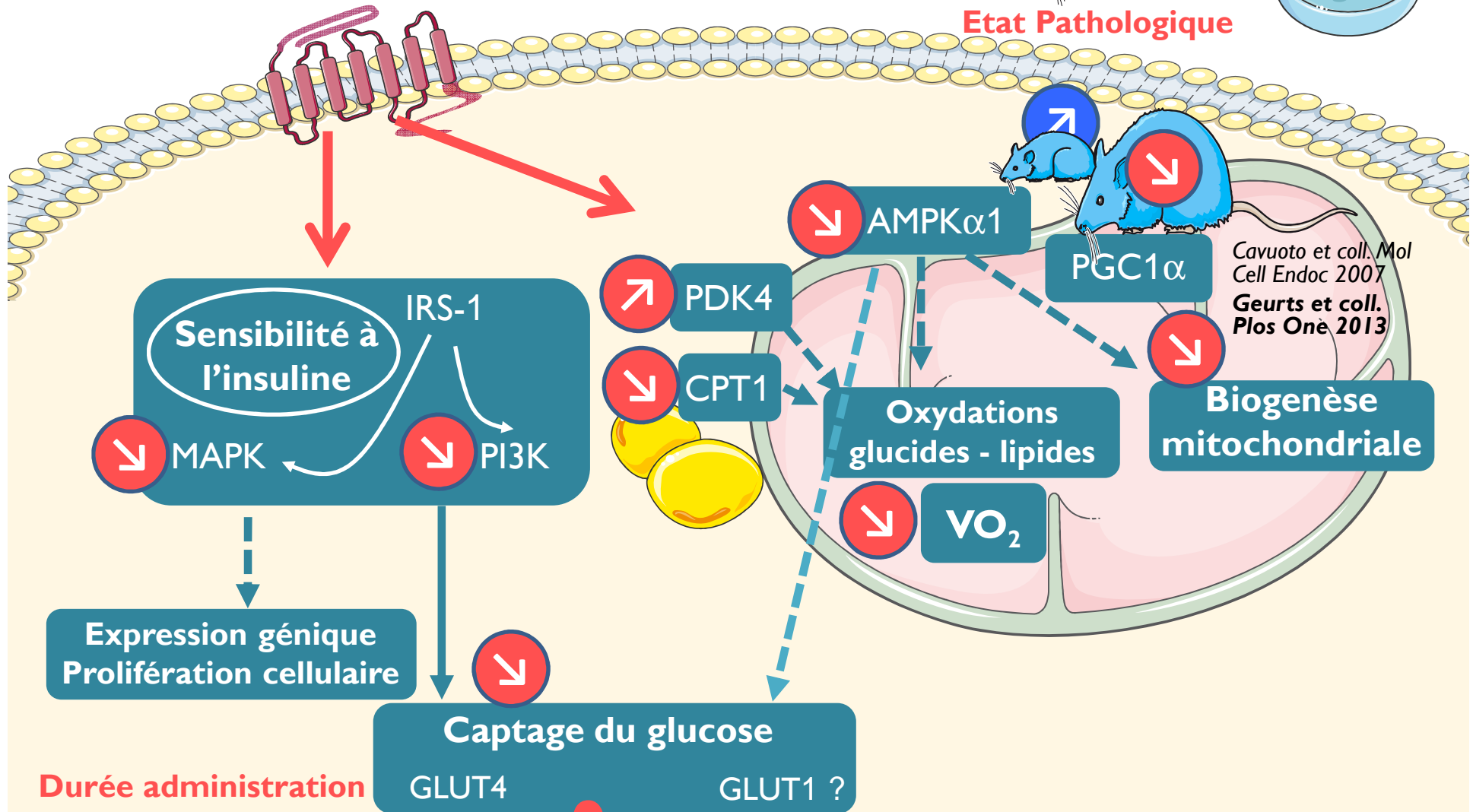
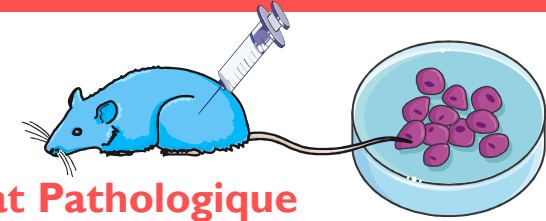
Marliss et Vranic. Diabetes 2002



Muscle squelettique – Hétérogénéité des résultats ?

Activation CB1

Etat Pathologique



Cavuto et coll. Mol Cell Endoc 2007
Geurts et coll. Plos One 2013

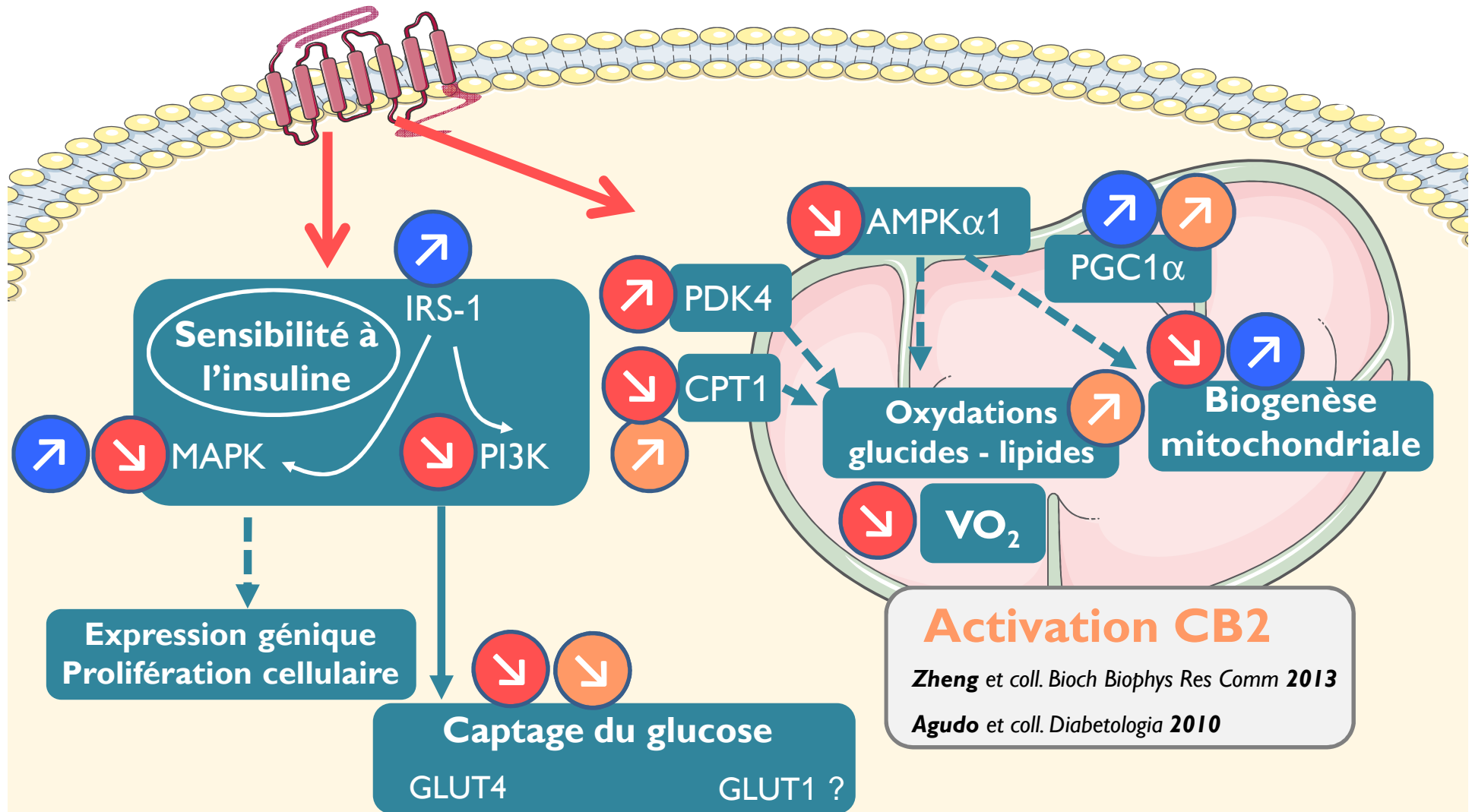
Lindborg et coll. Card Med 2011

Liu et coll. Int J Obes 2005

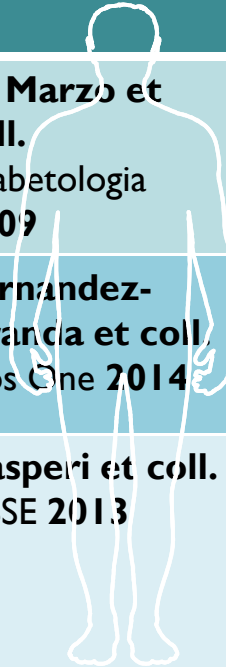
Dia supplémentaire

Répercussions métaboliques – Le muscle squelettique – CB2

Activation CB1



Exercice chronique – eCBs et Enzymes

	Sujets	Programme exercice	eCBs plasma (jeun)
	Di Marzo et coll. Diabetologia 2009 49 ♂ obésité viscérale	1 an Exercice non supervisé + Nutrition	↘ [2-AG] de 62,3% Corrélée à ↘ VAT, TG, ↗ HDL ↘ [AEA] de 7,1%
	Fernandez-Aranda et coll. Plos One 2014 ♀ 73 obèses 16 saines	Activité physique (accélérométrie)	Niveau activité physique modérée ↗ corrélé à [AEA] et [OEA] ↗ (pas de corrélation avec 2-AG)
	Gaspero et coll. MSSE 2013 16 ♂ sains	8 actifs vs 8 moins actifs ≈8h aérobie/sem vs. ≤ recommandations habituelles VO ₂ max ≈45,6 vs. 40,4 mL.min ⁻¹ .kg ⁻¹	Pas ≠ intergroupe de [2-AG], [AEA], [PEA]

Activité FAAH sang total : pas de ≠ sujets actifs vs. moins actifs *Gaspero et coll. MSSE 2013*

FAAH Cellulaire/Tissulaire:

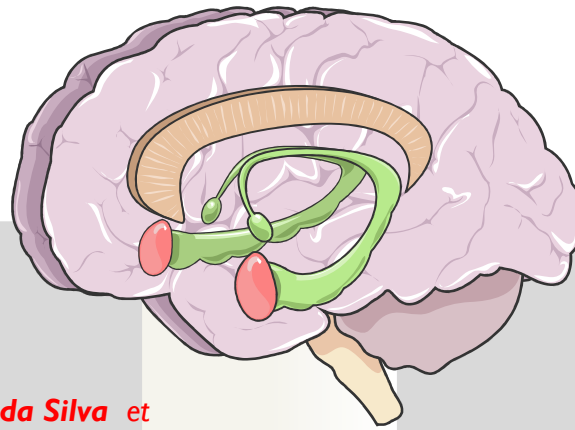
Lymphocytes Activité FAAH > chez sujets actifs vs. moins actifs *Gaspero et coll. MSSE 2013*

Foie et Tissu Adipeux sc. Pas de Δ de ARNm liés à entraînement

(rates saines *Yasari et coll. J Nutr Metab 2012* ; femmes obèses *You et coll. Lipids Health Dis 2011*)

Dia supplémentaire

Répercussions sur la plasticité cérébrale – Lien AEA et CB1 ?



7j- 30min/j - 11m/min

Ferreira-Vieira et coll.
Hippocampus 2014

↗ [AEA]

Gomes da Silva et coll. *Neurochem Int* 2010

~~↗~~ ARNm
CB1

Activation
CB1

↗ Mémoire
spatiale

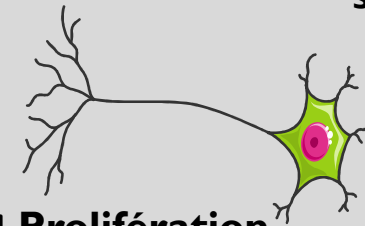
10j Wolf et coll. *Cell
Comm Signal* 2010



7j Hill et coll. *Hippocampus* 2009

↗ fixation
CB1

↗ Prolifération
cellulaire



↗ Survie
neuronale

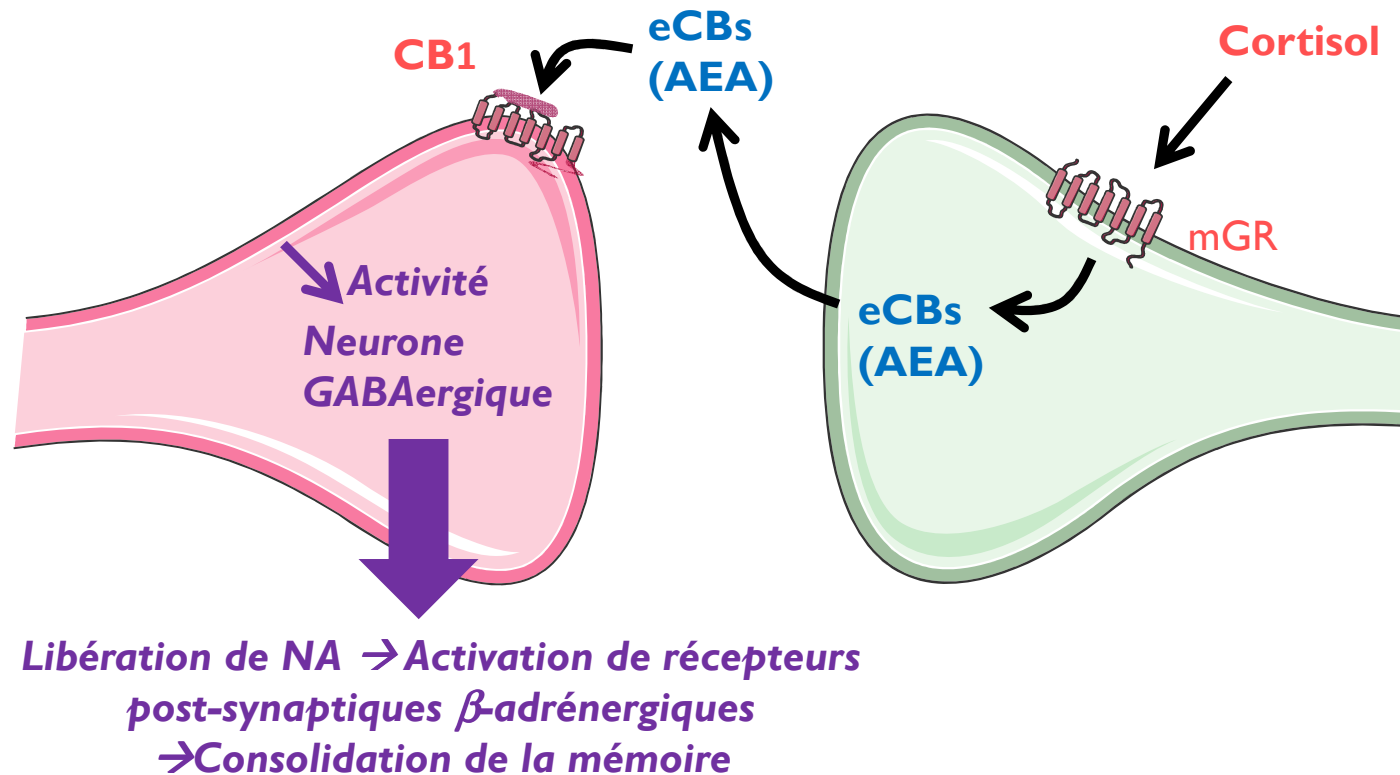
Environnement
enrichi

Dia supplémentaire

CB1 et plasticité cérébrale – Rôle de la noradrénaline ?

Amygdale – Réponse au stress émotionnel

Hill et coll. J Neurosci 2010



Dia supplémentaire

Autres répercussions – Contrôle moteur

Revue de El Manira et Kyriakatos. Physiology 2010

Néocortex (schémas moteurs, coordination)

Cervelet (apprentissage moteur)

Spinal (comportement locomoteur)

Jonction neuromusculaire (Régulation ACh par 2-AG) *Lindgren et coll. J Physiol 2013*

Intensités d'exercice

ACSM, MSSE 2011 - Guidelines

TABLE 5. Classification of exercise intensity: relative and absolute exercise intensity for cardiorespi

Intensity	Relative Intensity			Perceived Exertion (Rating on 6–20 RPE Scale)
	%HRR or % $\dot{V}O_2R$	%HR _{max}	% $\dot{V}O_{2max}$	
Very light	<30	<57	<37	<Very light (RPE < 9)
Light	30–39	57–63	37–45	Very light–fairly light (RPE 9–11)
Moderate	40–59	64–76	46–63	Fairly light to somewhat hard (RPE 12–13)
Vigorous	60–89	77–95	64–90	Somewhat hard to very hard (RPE 14–17)
Near–maximal to maximal	≥90	≥96	≥91	≥Very hard (RPE ≥ 18)