

de participation de la région 3'RR à la recombinaison isotypique vers les IgD puisque c'est elle qui assure le recrutement d'AID sur la région S receveuse, en l'occurrence $\sigma\delta$. AID appartient à la famille des déaminases APOBEC (*apolipoprotein B mRNA editing enzyme-catalytic*). Une attaque de la région $\sigma\delta$ par un autre membre de la famille APOBEC lors de la recombinaison isotypique vers les IgD est donc envisageable, mais jusqu'ici non démontrée.

Si l'existence de la recombinaison isotypique vers les IgD est maintenant reconnue, sa mécanistique précise et ses fonctions restent à élucider. La récente mise en évidence d'une recombinaison vers les IgD qui dépend de la flore bactérienne intestinale (et d'une stimulation impliquant les TLR [*Toll-like receptor*]) suggère qu'elle peut contribuer, *in vivo*, à la régulation homéostatique des communautés microbiennes [5]. Ces données renforcent l'hypothèse d'un caractère très ancien de

la recombinaison isotypique vers les IgD et donc de sa régulation particulière par rapport à celles vers les IgG, IgA et IgE. \diamond

The enigmatic IgD class switch recombination

REMERCIEMENTS

Ce travail a été financé par l'ANR (projet EpiSwitch-3'RR 2016) et le CORC (FJA/NP-2015-109). Nous remercions Ghazoui N. pour son soutien financier et scientifique et la municipalité de Khiam (Liban).

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Péron S, Laffleur B, Denis-Lagache N, et al. Recombinaisons suicides du locus IgH : quand le lymphocyte B dépose les armes ! *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 551-4.
2. Arpin C, de Bouteiller O, Razanajaona D, et al. The normal counterpart of IgD myeloma cells in germinal center displays extensively mutated Ig VH gene, Cmu- δ delta switch, and lambda I igh chain expression. *J Exp Med* 1998 ; 187 : 1169-78.
3. Chen K, Xu W, Wilson M, et al. Immunoglobulin D enhances immune surveillance by activating antimicrobial, proinflammatory and B cell-stimulating programs in basophils. *Nat Immunol* 2009 ; 10 : 889-98.
4. Rouaud P, Saintamand A, Saad F, et al. Elucidation of the enigmatic IgD class switch recombination via germ-line deletion of the IgH 3' regulatory region. *J Exp Med* 2014 ; 211 : 975-85.
5. Choi JH, Wang KW, Zhang D, et al. IgD class switching is initiated by microbiota and limited to mucosa-associated lymphoid tissue in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017 ; 114 : E1196-204.
6. Preud'homme JL, Petit I, Barra A, et al. Structural and functional properties of membrane and secreted IgD. *Mol Immunol* 2000 ; 37 : 871-87.
7. Ghazoui N, Issaoui H, Saintamand A, et al. Analysis of IgD CSR junctions by high-throughput sequencing. *Immunol Lett* 2017 ; 188 : 86-8.
8. Issaoui H, Ghazoui N, Saintamand A, et al. Contrasting to other isotypes IgD class switch recombination is not controlled by the immunoglobulin heavy chain (Igh) 3' regulatory region super-enhancer. *Cell Mol Immunol* 2017 ; 14 : 871-4.
9. Saintamand A, Ghazoui N, Issaoui H, et al. 3'RR : Docteur Jekyll et Mister Hyde de la lymphopoïèse/lymphomagenèse B. *Med Sci (Paris)* 2017 ; 33 : 963-70.
10. Saintamand A, Lecron JC, Morel F, et al. Comment on IgH chain class switch recombination: mechanism and regulation. *J Immunol* 2015 ; 194 : 2039-40.

NOUVELLE

Antagonistes du récepteur CB1 des cannabinoïdes et obésité

Le tissu adipeux au cœur du débat !

Hélène Gilgenkrantz, Sophie Lotersztajn

CRI (centre de recherche sur l'inflammation), Inserm UMR 1149 - université Paris Diderot, faculté de médecine Xavier Bichat, 16, rue Henri Huchard, 75018 Paris, France.
helene.gilgenkrantz@inserm.fr

L'obésité : une maladie inflammatoire
On le sait, on nous le répète, l'obésité (définie par un indice de masse corporelle supérieur à 30), est un fléau qui a désormais pris une ampleur épidémique dans les pays développés. En France, elle touche 16 % des hommes et des femmes avec une répartition inégale en fonction de la tranche d'âge et de la catégorie socio-économique. Si on y ajoute les individus en surpoids (indice de masse corporelle supérieur à 25), 57 % de la population masculine française et 41 % des femmes sont touchés. Ce que l'on sait moins, c'est que l'obésité est une maladie

inflammatoire à bas bruit. En effet, elle est associée à une augmentation des cytokines dans le sang et dans le tissu adipeux des patients (IL-6 [interleukine-6], TNF α [*tumor necrosis factor- α*], CRP [*C-reactive protein*]), mais également à une infiltration macrophagique du tissu adipeux. Il faut ajouter à ce cocktail, la dysbiose, c'est à dire la modification du microbiote qui a été décrite chez les patients diabétiques et obèses [1, 2] (→).

(→) Voir la Nouvelle d'A.L. Barbotin et al., m/s n° 11, novembre 2016, page 930 et la Synthèse de R. Burcelin et al., m/s n° 11, novembre 2016, page 952

L'inflammation chronique est ainsi corrélée aux complications cardiovasculaires et métaboliques, comme le diabète, de l'obésité. Malheureusement, lorsque les tentatives de régimes ont échoué, l'arsenal thérapeutique efficace reste limité et souvent invasif (anneau gastrique, sleeve gastrectomie¹ ou bypass gastrique²).

¹ L'intervention ne conserve que la partie verticale de l'estomac, créant un petit réservoir tubulaire sans interrompre le circuit alimentaire et sans anneau à surveiller ou à serrer.

² Le bypass gastrique est une réduction de la taille de l'estomac par lequel passent les aliments et un court-circuit d'une partie de l'intestin.

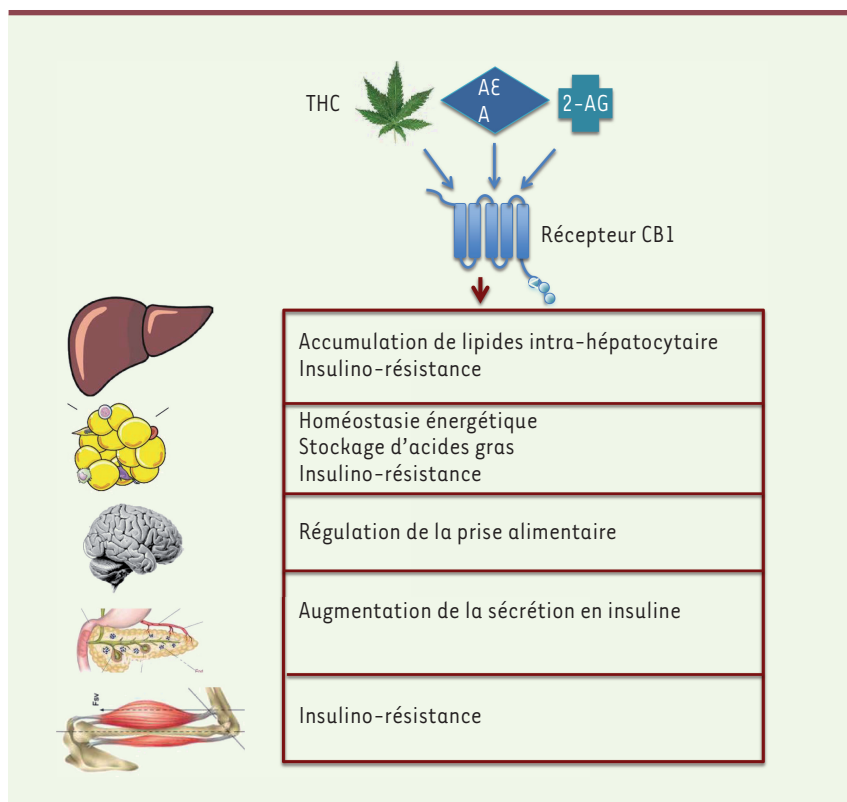


Figure 1. Effets de l'activation du récepteur CB1 en fonction des organes. L'anandamide (AEA), et le 2-acylglycérol (2-AG) sont des ligands naturels du récepteur CB1. Le Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC) est la molécule responsable des effets pharmacologiques du cannabis transduits par le récepteur CB1. L'activation de CB1 par ces ligands induit une insulino-résistance dans le foie, le tissu adipeux et le muscle. Dans le foie, l'augmentation des triglycérides intra-hépatocytaires induite par CB1 est secondaire à la stimulation de l'afflux d'acides gras, à la diminution de leur export. Enfin, l'activation de CB1 est également responsable de la sécrétion de régulateurs orexigènes par le système nerveux central, notamment par l'hypothalamus, et de l'activation de la sécrétion insulinoïque du pancréas.

Splendeurs et misères du Rimonabant

Le système endocannabinoïde (SEC) est composé de deux récepteurs couplés aux protéines G (*cannabinoid type 1-receptor* [CB₁-R] et *cannabinoid type 2-receptor* [CB₂-R]), de leurs ligands endogènes (l'anandamide [AEA], et le 2-acylglycérol [2-AG]), et des enzymes responsables de leur synthèse et de leur dégradation. Le récepteur CB1 (CB₁-R) est majoritairement exprimé dans le cerveau, et dans une moindre mesure dans de nombreux autres tissus comme l'intestin, le foie, le tissu adipeux ou le système cardiovasculaire ; le récepteur CB2 (CB₂-R) est, quant

à lui, essentiellement exprimé par les cellules du système immunitaire [3] (→).

L'obésité est associée à une induction de la synthèse des endocannabinoïdes, et notamment à une augmentation du 2-AG dans le sang circulant et dans le tissu adipeux viscéral. Le rôle du système endocannabinoïde dans la prise alimentaire et le métabolisme glucido-lipidique a fait l'objet de nombreux travaux. Il est en effet admis que l'activation de CB1, chez la souris, stimule la prise alimentaire en régulant l'expression de neuromédiateurs orexi-

(→) Voir la Nouvelle de F. Teixeira-Clerc et al., *m/s* n° 8-9, août-septembre 2006, page 683

gènes³, en même temps qu'elle induit l'adipogenèse, la lipogenèse et une insulino-résistance [4, 5] (Figure 1). *A contrario*, son inhibition pharmacologique ou génétique est anorexigène et restreint l'obésité ainsi que la stéatose hépatique induites par un régime riche en graisses. Ainsi, les souris traitées par un antagoniste du récepteur CB1, le Rimonabant, perdent 20 % de masse corporelle et ont une masse grasse réduite de 50 % par rapport aux souris non traitées soumises au même régime alimentaire. La diminution de la prise alimentaire, l'augmentation de la dépense énergétique et l'activation de la lipolyse et de l'oxydation des acides gras sont à l'origine de cette perte de poids. Malheureusement, le Rimonabant inactive également les récepteurs CB1 du système nerveux central, et son utilisation chez l'homme a été stoppée nette en raison d'effets délétères psychiatriques, en particulier de dépressions sévères et de tendances suicidaires [6]. Depuis le retrait du marché de ce médicament en 2009, des antagonistes sélectifs ne passant pas la barrière hémato-encéphalique, donc ciblant uniquement le système périphérique, ont été développés. Ces derniers donnent des résultats prometteurs chez le rongeur puisqu'ils diminuent la glycémie, modifient le profil lipidique, et améliorent la stéatose hépatique, l'obésité et le risque cardiovasculaire qui lui est associé [7-9]. Néanmoins, la méconnaissance des cibles tissulaires de ces antagonistes à l'origine de leurs effets bénéfiques ralentit les efforts thérapeutiques. Pour mieux comprendre le rôle tissu-spécifique du récepteur CB1, un consortium germano-italien a étudié les conséquences de son invalidation inductible ciblée sur le tissu adipeux [10].

Rôle de CB1 sur l'adipocyte

Chez les mammifères, deux types de tissu adipeux coexistent : le tissu

³ Qui est susceptible de stimuler l'appétit.

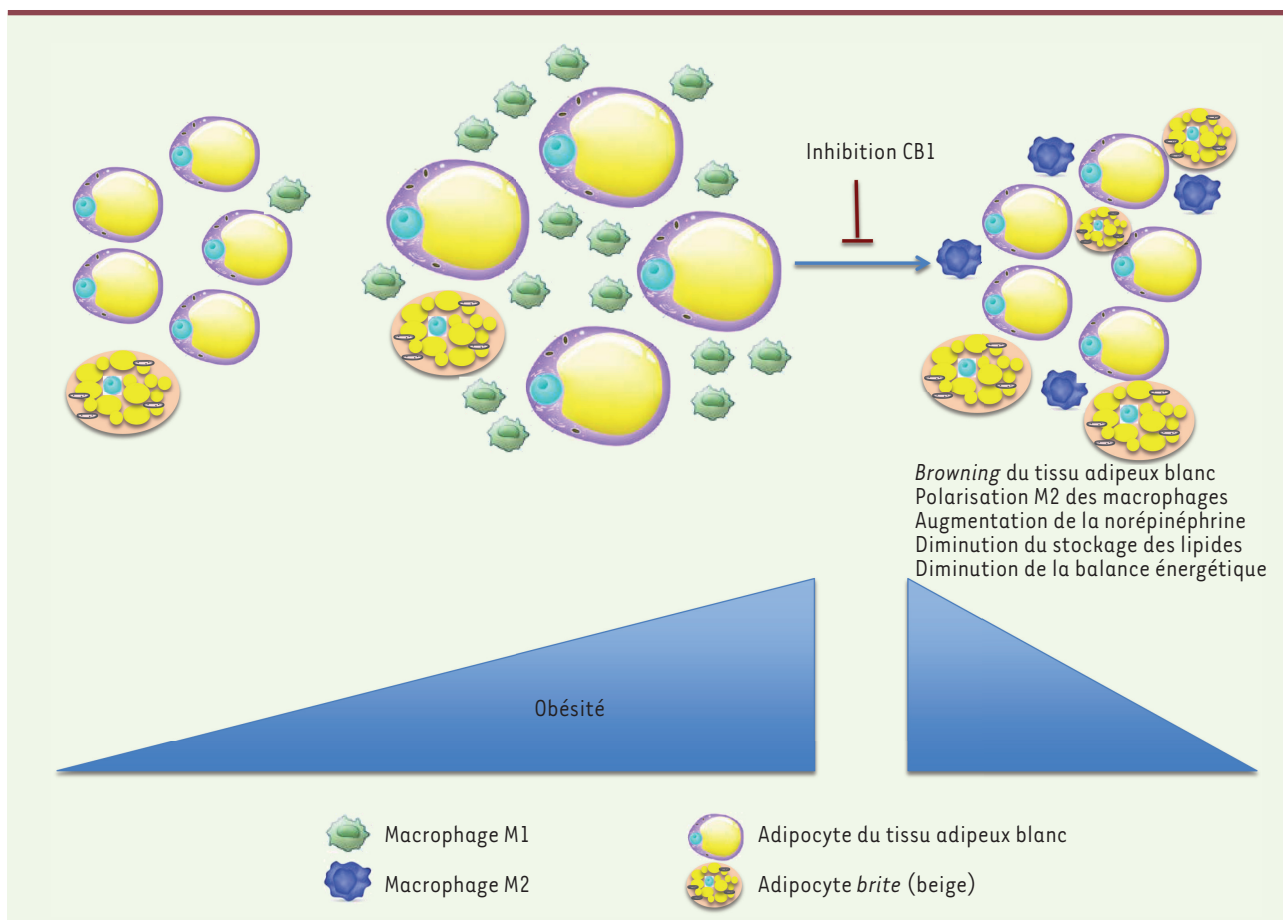


Figure 2. Le tissu adipeux, une cible des endocannabinoïdes. L'obésité est associée à une activation du récepteur CB1 dans le tissu adipeux blanc (*white adipose tissue* WAT) via l'induction de la synthèse des endocannabinoïdes. Par ailleurs, les adipocytes augmentent de volume en stockant davantage de lipides et le recrutement de macrophages pro-inflammatoires augmente. Une inhibition du récepteur CB1, spécifiquement dans les adipocytes, entraîne une diminution de la taille adipocytaire, une augmentation du *browning* du tissu adipeux blanc et une polarisation des macrophages recrutés vers le type anti-inflammatoire M2. Ces macrophages sont en étroit contact avec les neurones efférents sympathiques qui expriment la norépinéphrine. L'obésité est alors réduite et la sensibilité à l'insuline améliorée.

adipeux blanc (*white adipose tissue*, WAT) qui régule l'homéostasie énergétique, et le tissu adipeux brun (*brown adipose tissue*, BAT) qui est spécialisé dans la thermogenèse et la dissipation énergétique. En utilisant l'expression de la recombinase Cre sous la dépendance du promoteur de l'adiponectine⁴, les auteurs ont réduit l'expression du récepteur CB1 adipocytaire dans le WAT (de 70 à 80 %) et le BAT (de 40 %). Les souris ainsi invalidées pour le récepteur CB1 dans le tissu adipeux soumises à un régime normal, tout comme

leurs congénères invalidées dans tous les tissus, ont une masse corporelle et une prise alimentaire diminuées par rapport aux souris sauvages. Contrairement aux souris normales, elles ne développent pas d'obésité lorsqu'elles sont soumises à un régime gras et elles présentent une nette amélioration de leur sensibilité à l'insuline. Cette protection vis-à-vis de l'obésité et de ses conséquences est également associée à une moindre concentration sérique de cytokines inflammatoires. Ainsi, que la perte de CB1 soit totale ou restreinte au tissu adipeux, elle protège vis-à-vis de la prise de poids induite par un régime gras.

La perte de CB1 dans l'adipocyte induit de profondes modifications de la morphologie adipocytaire (adipocytes plus petits, diminution du stockage lipidique) qui sont corrélées à une augmentation de la biogenèse mitochondriale et de l'expression des gènes de la thermogenèse (comme UCP1 [*uncoupling protein 1*]) ainsi que d'une enzyme corrélée à la quantité de BAT (la *fatty acid elongase 3*). Dans le tissu adipeux blanc, existe une sous-population d'adipocytes appelés *brite* (*brown in white*) capables de s'engager dans une fonction de thermogenèse en exprimant la protéine UCP1. Cette plasticité adipocytaire, connue sous le nom

⁴ Une hormone produite par le tissu adipeux impliquée dans la régulation du métabolisme des lipides et du glucose.



de *browning* [11] (→) est augmentée chez les souris invalidées pour CB1 (Figure 2). L'analyse du tissu adipeux montre également que les macrophages qui y sont présents, évoluent vers un état anti-inflammatoire (avec une polarisation de type M2⁵). Ces macrophages M2 sont en étroit contact avec les neurones efférents sympathiques qui expriment la norépinephrine (ou noradrénaline) (Figure 2). Certaines des informations obtenues par les auteurs du travail que nous relatons intéresseront davantage encore les patients. En effet, non seulement les modifications adipocytaires et macrophagiques observées précèdent la prise de poids, mais l'inhibition de CB1, une fois l'obésité constituée, permet de faire régresser la charge pondérale et d'améliorer la sensibilité à l'insuline. Enfin, l'obésité, chez l'homme comme chez le rongeur, étant associée à une modification du comportement, en particulier à une exacerbation de l'anxiété, les auteurs ont étudié les conséquences de l'inactivation du récepteur CB1 adipocytaire sur ce trait psychologique et sur la diminution de la curiosité exploratoire de la souris obèse. Là aussi, les résultats sont prometteurs : l'inhibition de CB1, une fois l'obésité constituée, restreint les perturbations comportementales induites par le surpoids. Les auteurs démontrent ainsi que la « taille de guêpe » de ces souris dépourvues du récepteur CB1 uniquement dans l'adipocyte est due à une reprogrammation des adipocytes et des macrophages du tissu adipeux en lien avec une augmentation du tonus sympathique aboutissant à une diminution de la différenciation adipocytaire et une augmentation du *browning* du WAT, et ceci, indépendamment de la baisse de la prise alimentaire. Ces résultats soulignent l'importance du

récepteur CB1 dans le dialogue entre adipocytes, cellules du système immunitaire et système nerveux sympathique qui concourent à la maladie métabolique et inflammatoire qu'est l'obésité.

Perspectives

Ces résultats stimulent la poursuite du développement d'une pharmacopée du système endocannabinoïde, visant les tissus périphériques. Le ciblage du tissu adipeux est d'autant plus intéressant que la délétion spécifique du récepteur CB1 dans le foie protège de la stéatose hépatique, de la dyslipidémie et de l'insulino-résistance, mais n'empêche pas l'obésité [12, 13]. Quant au récepteur CB2, son activation aurait des effets diamétralement opposés à ceux de l'activation du récepteur CB1. En effet, les agonistes CB2 réduisent la prise alimentaire, la prise de poids et améliorent l'insulino-résistance et l'inflammation associée à l'obésité. Quelles sont les autres pistes thérapeutiques actuelles ? Une classe de composés antagonistes neutres du récepteur CB1 passant la barrière hémato-encéphalique mais dépourvus de ces effets indésirables anxiogènes et déprimeurs aurait des effets métaboliques équivalents à ceux du Rimonabant [14]. Par ailleurs, l'administration d'inhibiteurs allostériques endogènes de CB1 a aussi une place dans cet arsenal thérapeutique puisqu'elle diminue la prise de poids de souris obèses sans induire d'anxiété [15, 16]. Enfin, ne passons pas à côté des choses simples, la modulation de notre alimentation : enrichir nos apports alimentaires en acides gras polyinsaturés n-3 diminue les taux d'endocannabinoïdes plasmatiques et, en conséquence, améliore le profil lipidique des sujets obèses et hypercholestérolémiques [17, 18]. Le bonheur restera-t-il dans l'assiette pour autant ? ♦

Adipocyte cannabinoid receptor CB1: a relevant target for obesity!

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Barbotin AL, Giacobini P, Prévot V. Le microbiote intestinal : clé de voûte entre l'obésité maternelle et les troubles de la socialisation chez la descendance. *Med Sci (Paris)* 2016 ; 32 : 930-2.
2. Burcelin R, Simon Nicolas S, Blasco-Baque V. Microbiotes et maladies métaboliques : de nouveaux concepts pour de nouvelles stratégies thérapeutiques. *Med Sci (Paris)* 2016 ; 32 : 952-60.
3. Teixeira-Clerc F, Julien B, Grenard P et al. Les antagonistes du récepteur CB1 des cannabinoïdes : une nouvelle approche pour le traitement de la fibrose hépatique. *Med Sci (Paris)* 2006 ; 22 : 683-85.
4. Silvestri C, Di Marzo V. The endocannabinoid system in energy homeostasis and the etiopathology of metabolic disorders. *Cell Metab* 2013 ; 17 : 475-90.
5. Sberna AL, Degraze P, Vergès B. Système endocannabinoïde : effets sur le métabolisme glucidique mais aussi lipidique. *Med Mal Metab* 2016 ; 10 : 407-14.
6. Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM et al. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2007 ; 370 : 1706-13.
7. Tam J, Vemuri VK, Liu J, et al. Peripheral CB1 cannabinoid receptor blockade improves cardiometabolic risk in mouse models of obesity. *J Clin Invest* 2010 ; 120 : 2953-66.
8. Tam J, Cinar R, Liu J, et al. Peripheral cannabinoid-1 receptor inverse agonism reduces obesity by reversing leptin resistance. *Cell Metab* 2012 ; 16 : 167-79.
9. Silvestri C, Di Marzo V. Second generation CB₁ receptor blockers and other inhibitors of peripheral endocannabinoid overactivity and the rationale of their use against metabolic disorders. *Expert Opin Investig Drugs* 2012 ; 21 : 1309-22.
10. Ruiz de Azua I, Mancini G, Srivastava RK et al. Adipocyte cannabinoid receptor CB1 regulates energy homeostasis and alternatively activated macrophages. *J Clin Invest* 2017 ; 127 : 4148-62.
11. Carrière A, Jeanson Y, Cousin B et al. Le recrutement et l'activation d'adipocytes bruns et/ou BRITE : une perspective réelle pour le traitement des maladies métaboliques ? *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 729-35.
12. Bowles NP, Karatsoreos IN, Li X, et al. Hepatic CB1 receptor is required for development of diet-induced steatosis, dyslipidemia, and insulin and leptin resistance in mice. *J Clin Invest* 2008 ; 118 : 3160-9.
13. Osei-Hyiaman D, Liu J, Zhou L, et al. A peripheral endocannabinoid mechanism contributes to glucocorticoid-mediated metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015 ; 112 : 285-90.
14. Mezei E, Trezza V, Vanderschuren LJ et al. Neutral antagonism at the cannabinoid 1 receptor: a safer treatment for obesity. *Mol Psychiatry* 2013 ; 18 : 1294-301.
15. Heimann AS, Gomes I, Dale CS, et al. Hemopressin is an inverse agonist of CB1 cannabinoid receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 20588-93.
16. Dodd GT, Mancini G, Lutz B, et al. The peptide hemopressin acts through CB1 cannabinoid receptors to reduce food intake in rats and mice. *J Neurosci* 2010 ; 30 : 7369-76.
17. Simon V, Cota D. Endocannabinoids and metabolism: past, present and future. *Eur J Endocrinol* 2017 ; 176 : R309-24.
18. Pintus S, Murru E, Carta G, et al. Sheep cheese naturally enriched in alpha-linolenic, conjugated linoleic and vaccenic acids improves the lipid profile and reduces anandamide in the plasma of hypercholesterolaemic subjects. *Br J Nutr* 2013 ; 109 : 1453-62.

⁵ Selon les stimulations qu'ils reçoivent, les macrophages peuvent évoluer vers le type M1 (pro-inflammatoire) ou M2 (anti-inflammatoire) impliqué en particulier dans le *remodeling* (ou remodelage).