

L'obésité : aspects physiologiques, cellulaires et moléculaires

Oléagineux, Corps Gras, Lipides. Volume 10, Numéro 2, 119-23, Mars 2003, Approche biologique

Auteur(s) : Pascal FERRE , Unité INSERM 465, Centre Biomédical des Cordeliers, 15, rue de l'École de Médecine, 75270, Paris Cedex 06. .

Author(s) : Pascal FERRE

Résumé : L'obésité est devenu un problème majeur de santé publique avec une prévalence qui dépasse les 30 % dans certaines sociétés occidentales. L'obésité est un reflet du développement excessif du tissu adipeux lié à un stockage massif de lipides sous forme de triglycérides (hypertrophie et hyperplasie adipocytaires) et due à un déséquilibre de la balance énergétique (apport\\dépenses caloriques). Pour perdre du poids, il faut alors augmenter les dépenses ou diminuer les apports énergétiques. Bien qu'il existe des mécanismes de régulation de la prise alimentaire, leur efficacité dans le sens du stockage est bien plus grande que dans le sens du déstockage. Chez l'homme une régulation de la dépense énergétique qui permettrait de brûler les calories en excès ne semble pas développée. En résumé, nous sommes programmés pour stocker et non pour dépenser, ce qui aurait pu représenter un avantage évolutif important en cas de périodes de famines, seuls survivant alors les plus « gras ». A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement pharmacologique efficace de l'obésité et il paraît donc plus raisonnable d'essayer de prévenir que de guérir.

Summary : Obesity is now a major health problem with a frequency higher than 30 % in some western societies. Obesity reflects the abnormal development of adipose tissue due to the massive storage of lipids as triglycerides (hypertrophia and hyperplasia of adipocytes). This excessive storage is linked to an imbalance between caloric intake and expenditure. In order to lose weight, it is necessary to decrease the intake or to increase the expenditure. Although mechanisms regulating energy balance do exist, their efficiency for energy storage is better than for energy expenditure. In man, a regulatory mechanism allowing to waste excess calories does not seem to be really present. In summary we are programmed to put on weight when food is abundant. This could have been a major evolutionary advantage in case of long periods of food shortage since only the fatter would have survived. At present there is no efficient pharmacological treatment of obesity and it seems more reasonable to prevent rather than to cure obesity.

Mots-clés : obésité, tissu adipeux, balance énergétique, gènes

Keywords : obesity, adipose tissue, energy balance, genes

ARTICLE

Auteur(s) : Pascal FERRE

Unité INSERM 465, Centre Biomédical des Cordeliers, 15, rue de l'Ecole de Médecine, 75270, Paris Cedex 06.

Introduction

L'obésité est devenu un problème majeur de santé publique avec une prévalence qui dépasse les 30 % dans certaines sociétés occidentales. En dehors des contraintes sociales que peut rencontrer un patient obèse, la morbidité et la mortalité associées à ce syndrome ont convaincu les autorités sanitaires que l'obésité devait être considérée comme une véritable maladie et combattue comme telle. La recherche fondamentale et la recherche clinique essaient d'analyser les mécanismes qui sous-tendent l'obésité et presque tous les domaines de la recherche, de l'épidémiologie à la biologie moléculaire sont maintenant impliqués. Nous voudrions ici passer brièvement en revue les mécanismes physiologiques, cellulaires et moléculaires qui conduisent au développement parfois considérable du tissu adipeux.

Le tissu adipeux

Le tissu adipeux est formé de cellules spécialisées, les adipocytes qui contiennent de grandes quantités de triglycérides, forme biochimique sous laquelle est principalement stockée l'énergie dans l'organisme. Les réserves moyennes de lipides chez un individu adulte dans le tissu adipeux (20 % du poids du corps) sont d'environ 15 Kg soit une valeur énergétique de 560 MJ (80 fois les réserves énergétiques de glucides). Elles sont mobilisées en cas de déficit énergétique ou d'augmentation de la dépense (jeûne, exercice de longue durée, lactation...). Le développement pondéral du tissu adipeux est le reflet direct de l'état des réserves d'énergie lipidique. La masse du tissu adipeux peut subir des variations de quelques centaines de grammes chez un individu dénutri à plusieurs centaines de kilos dans les cas extrêmes d'obésité. Il existe des différences de répartition du tissu adipeux selon le sexe : partie supérieure du tronc et localisation intra-abdominale chez l'homme, partie inférieure du tronc et localisation sous-cutanée chez la femme. L'expansion du tissu adipeux constitue un facteur de risque cardiovasculaire, indépendamment du taux de cholestérol, de la consommation d'alcool ou de tabac et de la pression artérielle. De plus, de nombreuses études démontrent une relation constante entre la répartition du tissu adipeux (abdominale *versus* sous-cutanée) et la mortalité cardiovasculaire, chez l'homme comme chez la femme. Cependant, les facteurs qui déterminent la régionalisation de ce tissu et le développement prépondérant de tel ou tel site restent encore incompris ainsi que les mécanismes moléculaires qui permettraient d'expliquer la différence de répartition de ce tissu selon le sexe.

Développement du tissu adipeux

On a longtemps considéré que le nombre des adipocytes était fixé dès la naissance. On sait maintenant que les cellules précurseurs des adipocytes, les préadipocytes, présents au niveau du stroma vasculaire dans le tissu adipeux peuvent se différencier en adipocyte tout au long de la vie. Cette différenciation est stimulée par des hormones (insuline, corticoïdes) ou des nutriments comme les acides gras. La plupart des obésités s'accompagnent d'ailleurs d'une hypertrophie (augmentation de la taille) et d'une hyperplasie (augmentation du nombre) adipocytaires. Le processus de

différenciation et les facteurs de transcription qui sont impliqués ont été bien caractérisés grâce à en particulier à l'utilisation de lignées cellulaires [1]. On peut noter en particulier l'importance du facteur de transcription appelé PPAR γ pour Peroxisome Proliferator Activated Receptor gamma dont l'activité transcriptionnelle (qui conduit donc à la différenciation adipocytaire) est stimulée par des ligands comme les acides gras mono- ou polyinsaturés mais également par une classe de composés utilisés comme anti-diabétiques oraux, les thiazolidinediones.

Stockage lipidique dans le tissu adipeux et sa régulation

Le stockage de l'énergie dans les adipocytes met en jeu la synthèse de triglycérides par estérification d'acides gras et d'alpha-glycérophosphate [2]. Les acides gras stockés peuvent provenir des lipides circulants véhiculés dans le plasma par des lipoprotéines, chylomicrons en provenance de l'intestin, lipoprotéines de très basse densité (VLDL) en provenance du foie. Les acides gras stockés dans le tissu adipeux peuvent aussi être synthétisés *in situ* à partir du glucose par la voie de la lipogénèse, bien que dans l'adipocyte humain cette voie métabolique soit mineure. Les lipoprotéines étant de grosses molécules, elles restent cantonnées dans le compartiment vasculaire. L'enzyme qui hydrolyse les triglycérides, la lipoprotéine lipase (LPL), est synthétisée dans l'adipocyte et transférée sur la membrane adipocytaire. La LPL est libérée et rejoint la surface des cellules endothéliales des capillaires où elle s'amarre sur des structures de type héparine sulfate. Elle peut alors agir directement sur les triglycérides des lipoprotéines et les hydrolyser en acides gras et glycérol. Les acides gras produits entrent dans l'adipocyte par l'intermédiaire d'une protéine membranaire relayée par des transporteurs intracellulaires. Les acides gras sont ensuite activés en acyl-CoA par une acyl-CoA synthétase. L'activité de la lipoprotéine lipase augmente dans le tissu adipeux en période post-prandiale et diminue au cours du jeûne.

La lipogénèse est la synthèse *de novo* d'acyl-CoA à partir de glucose. Le glucose pénètre dans la cellule par un transporteur spécifique appelé GLUT4, puis entre dans la voie de la glycolyse. Le pyruvate produit est alors transformé en acétyl-CoA dans la mitochondrie par la pyruvate déshydrogénase, acétyl-CoA qui est ensuite exporté hors de la mitochondrie (sous forme de citrate) et sert de précurseur à la synthèse des acides gras grâce à l'acétyl-CoA carboxylase et à la synthase des acides gras.

L'étape finale du processus de stockage des triglycérides consiste en la condensation des acides gras activés en dérivés CoA sur un radical alpha-glycérophosphate par estérification avec l'intervention successive d'une alpha-glycérophosphate acyl transférase et de la diglycéride-acyl transférase (DGAT).

L'insuline et les catécholamines contrôlent de manière extrêmement précise et opposée le métabolisme de l'adipocyte [2]. L'insuline exerce un rôle positif sur le stockage et négatif sur la lipolyse alors que les catécholamines ont un effet contraire. L'insuline stimule la synthèse de LPL et son exportation vers la face interne des capillaires sanguins favorisant ainsi le captage adipocytaire des acides gras. D'autre part, l'insuline contrôle positivement l'entrée de glucose dans la cellule [3]. En absence d'insuline, les transporteurs de glucose (GLUT4) sont en majorité localisés dans la cellule sur les membranes microsomiales. L'insuline provoque la translocation de ces transporteurs vers la membrane plasmique, ce qui permet l'entrée de glucose dans la cellule et son catabolisme dans la glycolyse afin de fournir les substrats nécessaires à la lipogénèse et à l'estérification. L'insuline agit positivement sur la lipogénèse en contrôlant directement l'activité de certaines enzymes de la voie

comme par exemple l'acétyl-CoA carboxylase via des mécanismes de phosphorylation-déphosphorylation. L'insuline agit également au niveau de l'expression des gènes qui codent ces enzymes, par des mécanismes de régulation transcriptionnelle. Récemment, le facteur de transcription SREBP1c pour Sterol Regulatory Element Binding Protein 1c a été identifié comme médiateur d'une grande partie des effets transcriptionnels de l'insuline dans l'adipocyte [4].

Mobilisation des triglycérides : lipolyse

Le catabolisme des triglycérides ou lipolyse représente la fonction inverse du stockage. La mobilisation des triglycérides dépend de l'activité de la lipase hormonosensible (LHS) qui les hydrolyse [2]. Ceci conduit à la libération dans le compartiment plasmatique de glycérol et d'acides gras. Ces derniers, liés à l'albumine dans le courant sanguin seront utilisés par les tissus qui peuvent oxyder les lipides, le foie et les muscles oxydatifs, alors que le glycérol pourra être utilisé au niveau du foie en tant que substrat glucoformateur. L'activité de la LHS et donc de la lipolyse est stimulée par phosphorylation. Cette activation est réalisée par la protéine kinase AMPc-dépendante. Inversement, la LHS peut être inactivée par déphosphorylation ce qui implique l'intervention de phosphatases. Les mécanismes de la production de l'AMPc dans les cellules font intervenir un système de transduction du signal hormonal à trois composantes : un récepteur à sept domaines trans-membranaires, des protéines G hétérotrimériques et l'adénylate cyclase, dont l'activité enzymatique permet la production d'AMPc. La caractéristique de ce système dans l'adipocyte est la présence simultanée de récepteurs adrénérgiques couplés positivement (récepteurs de type beta) et négativement (récepteurs de type alpha) à l'adénylate cyclase via des protéines G activatrices (Gs) ou inhibitrices (Gi). Il en résulte que l'activité d'un ligand dépend de son affinité pour les systèmes inducteurs et inhibiteurs et de la densité respective des différents récepteurs sur la membrane adipocytaire.

Les agents qui stimulent l'activité lipolytique de l'adipocyte humain sont principalement les catécholamines, adrénaline et noradrénaline produits par la médullosurrénale ou par l'innervation sympathique du tissu adipeux. L'inhibiteur physiologique majeur de la lipolyse est l'insuline. L'effet antilipolytique de l'insuline se manifeste à de faibles concentrations de l'hormone et semble impliquer la dégradation de l'AMPc intracellulaire par des phosphodiésterases insulino-sensibles et une phosphatase déphosphorylant et donc inactivant la LHS.

L'adipocyte, cellule productrice de signaux

Ces dernières années ont permis de définir le tissu adipeux comme un organe « actif » dans les processus de régulation du métabolisme car producteur de signaux hormonaux. Ce rôle a été révélé de façon particulièrement frappante par la découverte de la leptine. Identifiée pour la première fois par clonage positionnel comme le produit du gène *ob* responsable d'une forme monogénique d'obésité chez la souris, la leptine est une cytokine produite et sécrétée dans la circulation sanguine par les adipocytes [5, 6]. Elle agit à distance sur ses cellules cibles par l'intermédiaire de récepteurs membranaires ce qui permet de la définir comme une hormone d'origine adipocytaire. Son action sera détaillée dans le paragraphe concernant la régulation de la prise alimentaire. Plusieurs autres cytokines, Interleukine 6, TNF alpha ou des molécules présentes dans le système immunitaire (adipsine et facteur du complément) sont également sécrétées par l'adipocyte [6]. Le tissu adipeux est également capable de transformer certaines hormones, en particulier des stéroïdes sexuels. Cette propriété résulte essentiellement de la présence d'aromatases sur la surface de l'adipocyte, et

peut contribuer à modifier l'équilibre hormonal dans certaines conditions (ex. : la « masculinisation » des femmes obèses). La production adipocytaire de ces facteurs dépend généralement du degré de développement du tissu adipeux et ils sont donc produits de manière inadéquate au cours de l'obésité. Il est donc possible que ces facteurs jouent un rôle dans la mise en place des complications métaboliques qui accompagnent l'obésité comme le diabète de type II avec résistance à l'insuline, l'hypertension artérielle ou l'hyperlipémie.

Le tissu adipeux ne stocke pas que des triglycérides

Le tissu adipeux ne stocke pas seulement de l'énergie sous forme de triglycérides, il contient aussi beaucoup de molécules liposolubles et en particulier des quantités importantes de cholestérol [2]. Ces molécules, en particulier le cholestérol, ne sont pas synthétisées par les adipocytes, mais proviennent plutôt du captage des lipides circulants. On trouve aussi dans le tissu adipeux des produits liposolubles potentiellement toxiques, présents dans l'environnement comme des pesticides ou des goudrons. Il n'est pas exclu que le tissu adipeux en captant ces molécules ne limite leur bio-toxicité. Les conséquences physiologiques de ce phénomène ne sont pas clairement établies, et l'on peut se demander si des épisodes de fonte adipeuse comme un jeûne prolongé ne pourraient pas s'accompagner d'une élévation dangereuse de la concentration circulante de ces substances toxiques.

Régulation à long terme de la prise alimentaire

La compréhension cellulaire et moléculaire des mécanismes de régulation à long terme de la prise alimentaire a fait des progrès considérables grâce à la découverte des gènes impliqués dans les modèles animaux d'obésité monogénique. C'est ainsi qu'a été trouvée la leptine (modèle animal obèse : souris ob/ob). La leptine produite par l'adipocyte agit sur des récepteurs présents au niveau de l'hypothalamus (modèle animal de déficit en récepteur leptinique : souris db/db, rat fa/fa). La leptine étant produite de manière proportionnelle à la masse adipeuse, son rôle est d'informer le cerveau de l'état des réserves lipidiques, où elle exerce un rétro-contrôle négatif sur la prise alimentaire [7]. La leptine induit dans le noyau arqué de l'hypothalamus la synthèse et la sécrétion d' α -MSH (α -melanocyte stimulating hormone) à partir de la pro-opiomélanocortine. L' α -MSH se lie à un récepteur appelé MC4R (melanocortin 4 receptor) dans les noyaux hypothalamiques et inhibe l'expression des effecteurs de la prise alimentaire [7]. Le mode d'action de la leptine est résumé dans la *figure 1*. La leptine diminue également l'expression hypothalamique de peptides orexigènes comme le Neuropeptide Y (NPY). D'autres hormones comme la ghréline (orexigène), l'insuline (anorexigène), la cholecystokinine (anorexigène) sont impliquées dans le contrôle à plus court terme de la prise alimentaire. L'importance physiologique de la leptine dans la régulation de la balance énergétique est démontrée par les situations dans lesquelles elle est absente (mutations sur le gène leptine) ou inactive (mutations sur le récepteur) et qui présentent toutes une obésité gravissime chez le rongeur comme chez l'homme avec une augmentation massive de la prise alimentaire [8] (*figure 1*). Chez l'homme, ces cas de déficit monogénique bien que très démonstratifs sont extrêmement rares (quelques familles). Les effets anorexigènes de la leptine et ses effets positifs sur la dépense énergétique chez les rongeurs [9] (vide infra) ont soulevé beaucoup d'espoirs pour le traitement de l'obésité. Cependant, ces espoirs ont été déçus par la mise en évidence de concentrations élevées de leptine chez les patients obèses, ce qui indique qu'une leptine circulante élevée ne suffit pas à diminuer la prise alimentaire chez les obèses. Il pourrait exister chez ces

patients une « résistance » à la leptine bien que les bases cellulaires de cette résistance ne soient pas identifiées. Il est plus probable que la leptine fasse partie d'un système visant à maintenir un niveau minimum de réserves adipeuses. Lorsque les réserves adipeuses s'épuisent, la baisse concomitante de la leptine lèverait alors un frein au niveau hypothalamique induisant un puissant stimulus orexigène. C'est alors la diminution des concentrations de leptine plutôt que des concentrations élevées qui auraient un rôle physiologique.

Régulation de la dépense énergétique

Rappelons tout d'abord que la fourniture d'énergie chez les mammifères est liée principalement à l'oxydation des carbones dans la voie de la chaîne respiratoire mitochondriale. Le CO₂ produit lors de ces oxydations et évacué par la respiration est la voie principale de perte des carbones (et donc des lipides). L'oxydation dans la chaîne respiratoire est couplée à la fourniture d'ATP qui est en quelque sorte la monnaie énergétique cellulaire. L'ATP est ensuite utilisé dans la contraction musculaire (travail mécanique) mais également dans de nombreux processus liés par exemple au transport actif ou à la synthèse de molécules. La vitesse d'oxydation des substrats est couplée à la production d'ATP, elle-même finement ajustée aux besoins en ATP. Dans les cellules, l'oxydation des carbones n'est donc possible qu'en cas d'utilisation de l'ATP par un processus cellulaire. En d'autres termes, si l'on veut oxyder plus (et donc perdre plus de carbones), il faut dépenser plus (par exemple en effectuant un exercice musculaire).

Il existe cependant une exception au couplage oxydation de substrats/besoin en ATP. En effet, on observe la présence chez certains mammifères d'une protéine spécialisée insérée dans la membrane mitochondriale et appelée « Uncoupling protein 1 » (UCP1) [10]. Cette protéine permet de contourner les mécanismes de couplage et lorsqu'elle est présente et activée, il existe une oxydation importante des substrats avec production de chaleur et non d'ATP et sans contrepartie de « travail ». Ce processus découplant est observé essentiellement dans un tissu spécialisé appelé tissu adipeux brun dont la fonction principale est la production de chaleur et donc la régulation thermique. On le trouve chez la plupart des mammifères nouveau-nés (y compris l'homme). Il disparaît par la suite chez les mammifères les plus gros (chien, ruminant, homme) mais persiste chez les plus petits (rongeurs) et les hibernants. La caractéristique des petits (ou des jeunes) mammifères est un rapport surface/poids du corps élevé qui peut conduire à des pertes thermiques importantes d'où l'intérêt d'un tissu spécialisé dans la production de chaleur. L'activité du tissu adipeux brun est généralement augmentée dans les situations de froid par une activation du système sympathique et la libération locale de catécholamines. Elles activent d'une part la lipolyse pour fournir des substrats à oxyder et d'autre part le système découplant lui-même. Les catécholamines agissent sur le tissu adipeux brun par l'intermédiaire d'un récepteur particulier appelé β_3 [10].

Chez les rongeurs, la leptine produite par le tissu adipeux entraîne une stimulation du système sympathique, une activation du tissu adipeux brun et une augmentation de la dépense énergétique ce qui contribue à freiner le développement du stockage d'énergie [9]. Toutefois, chez l'homme cet effet de la leptine est mineur car des patients déficients en leptine et traités par de l'hormone exogène diminuent bien leur prise alimentaire mais sans aucune incidence de l'hormone sur la dépense énergétique [11]. Ceci est vraisemblablement lié à l'absence de tissu adipeux brun chez l'homme adulte.

Récemment, de nouvelles protéines montrant des homologies de séquence avec l'UCP1 ont été

découvertes [10]. L'une d'entre elle, UCP3 est spécifiquement exprimée chez l'homme dans le muscle squelettique. Si le rôle de cette protéine est identique à celui de l'UCP1, ce qui n'est pas clairement démontré, elle pourrait représenter une cible intéressante pour « brûler » des calories sans contre-partie d'un travail supplémentaire.

On peut enfin souligner que chez les obèses, aucune augmentation significative du rendement énergétique (ce qui reviendrait à oxyder moins de substrat pour un travail identique et donc à les stocker en plus grande quantité) n'a pu être mise en évidence ce qui suggère que l'obésité s'accompagne toujours d'une augmentation de la prise alimentaire.

Obésité et Evolution

Il faut tout d'abord souligner que « l'épidémie » d'obésité est un phénomène récent (qui a commencé probablement dans les trente dernières années), trop récent pour correspondre à la sélection de gènes particuliers dans une vaste population.

Il est donc clair que les causes génétiques ne sont pas les seules impliquées dans cette maladie. Dans la population générale, les gènes peuvent conférer une « susceptibilité » à l'obésité révélée par les changements sociaux et culturels de ces dernières années affectant d'une part la qualité et la quantité d'énergie ingérée (augmentation) et d'autre part la dépense énergétique liée à l'activité musculaire (diminution). Chez l'homme, des variants de plus de deux cents gènes ont été associés à l'obésité [12]. Chez l'animal, comme chez l'homme, on peut souligner que dans le cas des obésités monogéniques (très rares) qui ont été mises en évidence, tous les gènes impliqués codaient des protéines liées à la régulation de la prise alimentaire [8]. Ceci signifie peut-être que le plus sûr moyen de devenir obèse est de beaucoup manger! L'homéostasie énergétique est bien sûr vitale pour la survie de l'individu. Pendant les millions d'années d'évolution, les régulations ont été affinées pour assurer cette homéostasie d'où l'hypothèse des gènes « d'épargne » (« thrifty genes ») [13]. Elle suggère que dans l'espèce humaine, particulièrement exposée aux problèmes énergétiques (présence d'un gros cerveau très consommateur d'énergie), des variants de certains gènes favorisant le stockage adipeux ont été sélectionnés. En effet, seuls les individus qui pouvaient stocker beaucoup d'énergie lorsque la nourriture était abondante pouvaient survivre au moment des famines. Il est clair qu'il était plus sélectif de posséder des mécanismes permettant de lutter contre l'absence de nourriture que contre la surabondance de nourriture. Il est donc probable que les mécanismes visant à éviter le surpoids ne sont pas aussi efficaces que ceux favorisant le surpoids. Le développement actuel de l'obésité en est malheureusement une preuve évidente.

Comment combattre l'obésité ?

D'un point de vue physiologique, il n'existe que deux moyens de lutter contre l'obésité et le surpoids : diminuer les apports et/ou augmenter la dépense. En dehors des méthodes chirurgicales comme la diminution du volume de l'estomac, il existe quelques médicaments diminuant l'absorption des lipides (inhibiteur des lipases) ou des glucides (inhibiteurs des alpha-glucosidases) qui ont un effet réel bien que modeste et qui s'accompagnent d'effets secondaires (stéatorées, déficit d'absorption des vitamines liposolubles, fermentation caecale). Un certain nombre de

médicaments visent à diminuer l'appétit en agissant au niveau central sur le métabolisme de neurotransmetteurs. Cependant, les neurotransmetteurs sont inclus dans bien d'autres voies de signalisation que la régulation hypothalamique de la prise alimentaire et jusqu'alors leurs effets secondaires ont été un frein important à leur efficacité.

Molécules à effets découplants

Augmenter la dépense énergétique peut se faire volontairement en pratiquant un exercice physique. Il est cependant évident que trouver une molécule qui permettrait d'augmenter la dépense énergétique tout en regardant son émission préférée ferait le bonheur des patients et... de l'industrie pharmaceutique. Cette stratégie a déjà été utilisée avec les hormones thyroïdiennes qui entraînent effectivement une perte de poids (probablement liée à un effet découplant) mais qui ont des effets secondaires importants : tachycardie, atrophie de la thyroïde, balance azotée négative, hypertrophie cardiaque. Des découplants comme le dinitrophénol augmentant la dépense énergétique basale ont été largement utilisés au début du vingtième siècle avec des effets assez positifs sur le poids mais avec des effets secondaires ayant entraîné son interdiction : sudation, cataracte, œdème, éruptions cutanées, hyperthermies létales. Découpler les mitochondries de tous les tissus peut se révéler évidemment très délicat d'un point de vue énergétique. Dans ce contexte, des activateurs spécifiques des formes musculaires des UCPs pourraient se révéler intéressants si toutefois le rôle découplant de l'UCP3 était confirmé.

Faut-il empêcher le développement du tissu adipeux ?

Un raisonnement simple (simpliste !) pourrait consister à bloquer l'hypertrophie/hyperplasie du tissu adipeux pour éviter la prise de poids. Toutefois, tous les modèles transgéniques de lipoatrophie obtenus par exemple en bloquant l'action d'un facteur de transcription impliqué dans la différenciation adipocytaire, ont montré des effets métaboliques catastrophiques de telles stratégies comme des stéatoses hépatiques et cardiaques, des insulino-résistances massives et un diabète de type 2 [14, 15] probablement liés à l'accumulation anormale de lipides dans tous les autres tissus (lipotoxicité). De tels syndromes sont d'ailleurs rencontrés chez les patients lipoatrophiques.

Favoriser l'oxydation des acides gras

Un certain nombre de modèles animaux e.g. [16] ont été récemment développés permettant d'augmenter spécifiquement l'oxydation des acides gras, la plupart ayant pour cible une activation de l'enzyme limitant l'entrée des acides gras à chaîne longue dans la mitochondrie, la carnitine palmitoyl transférase I (CPT I). Il est intéressant de constater chez ces animaux que l'augmentation de la capacité oxydative des lipides s'accompagne soit d'une perte de poids sans modification de la prise alimentaire ni de l'activité de l'animal soit d'une capacité à moins grossir en présence de régimes hyperlipidiques. Ceci pourrait suggérer qu'oxyder des lipides est *in fine* moins avantageux d'un point de vue du rendement énergétique que l'oxydation des glucides. Une des hormones sécrétées par le tissu adipeux, l'adiponectine augmente l'oxydation des acides gras en agissant sur la CPT I par un mécanisme impliquant une kinase spécifique (AMP-activated protein kinase) [17]. Cette kinase pourrait représenter une cible intéressante dans le traitement de l'obésité.

Il faut toutefois s'assurer que ces effets « anti-obésité » de l'oxydation des lipides dans les modèles murins ne sont pas liés à la présence du tissu adipeux brun.

Conclusion

Les connaissances concernant l'obésité et le tissu adipeux ont progressé de manière spectaculaire ces dernières années. Elles n'ont toutefois pas permis de s'orienter spécifiquement vers un traitement pharmacologique efficace bien que de très nombreux gènes aient été associés à ce syndrome. En effet, la régulation centrale de la prise alimentaire rend la conception d'un médicament délicate. De plus l'absence de système évident de régulation de la dépense énergétique n'offre pas de cible pharmacologique immédiate. La prévention reste peut-être encore pour un certain temps l'arme la plus efficace pour lutter contre le développement de l'obésité.

RÉFÉRENCES

1. Spiegelman BM, Flier JS (1996). Adipogenesis and obesity : rounding out the big picture. *Cell*, 87 : 377-89.
2. Dugail I, Ferr P (2002). Métabolisme du tissu adipeux blanc. In : *Encycl Méd Chir*, vol Endocrinologie-Nutrition, Elsevier, Paris, 10-506-B-10
3. Cushman SW, Wardzala LJ (1980). Potential mechanism of insulin action on glucose transport in the isolated rat adipose cell. Apparent translocation of intracellular transport system to the plasma membrane. *J Biol Chem*, 255 : 4758-62.
4. Osborne TF (2000). Sterol Regulatory Element-binding Proteins (SREBPs) : Key regulators of nutritional homeostasis and insulin action. *J Biol Chem*, 275 : 32379-82.
5. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372 : 425-32.
6. Guerre-Millo M (2002). Adipose tissue hormones. *J Endocrinol Invest*, 25 : 855-61.
7. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, JR., Seeley RJ, Baskin DG (2000). Central nervous system control of food intake. *Nature*, 404 : 661-71.
8. Barsh GS, Farooqi IS, O'rahilly S (2000). Genetics of body-weight regulation. *Nature*, 404 : 644-51.
9. Spiegelman BM, Flier JS (2001). Obesity and the regulation of energy balance. *Cell*, 104 : 531-43.
10. Ricquier D, Bouillaud F (2000). The uncoupling protein homologues : UCP1, UCP2, UCP3, StUCP and AtUCP. *Biochem J*, 345 : 161-79.
11. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, *et al.* (2002). Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J. Clin. Invest.*, 110 : 1093-103.
12. Rankinen T, Perusse L, Weisnagel SJ, Snyder EE, Chagnon YC, Bouchard C (2002). The human

obesity gene map : the 2001 update. *Obes Res*, 10 : 196-243.

13. Neel J (1999). The « thrifty genotype » in 1998. *Nutr Rev*, 57 : S2-S9

14. oitra J, Mason M, Olive M, *et al.* (1998). Life without white fat : a transgenic mouse. *Genes Dev.*, 12 : 3168-81.

15. Shimomura I, Hammer RE, Richardson JA, *et al.* (1998). Insulin resistance and diabetes mellitus in transgenic mice expressing nuclear SREBP-1c in adipose tissue : model for congenital generalized lipodystrophy. *Genes Dev*, 12 : 3182-94.

16. Abu-Elheiga L, Matzuk M, Abo-Hashema KA, Wakil S (2001). Continuous fatty acid oxidation and reduced fat storage in mice lacking acetyl-CoA carboxylase 2. *Science*, 291 : 2613-6.

17. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, *et al.* (2002). Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med*, 8 : 1288-95.

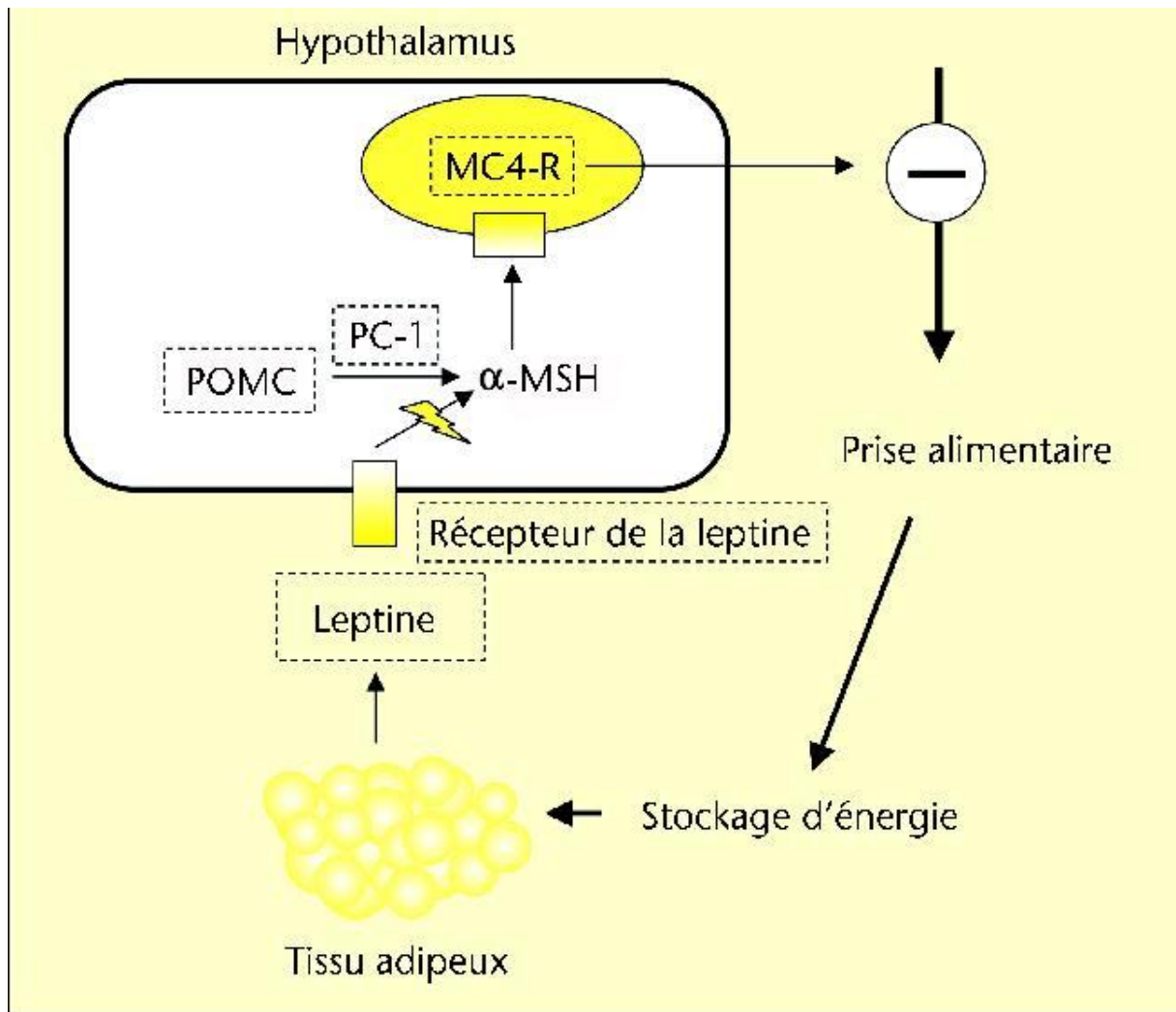


Figure 1. Représentation schématique de la régulation de la prise alimentaire par la leptine et indication des protéines impliquées dans des obésités monogéniques chez l'homme. La leptine est sécrétée par les adipocytes. Elle se lie à des récepteurs hypothalamiques dans le noyau arqué et ceci induit parmi d'autres effets une augmentation de la synthèse et de la sécrétion d' α-MSH (α-melanocyte stimulating hormone). L'α-MSH est formée à partir de pro-opiomélanocortine grâce à un clivage protéolytique par une Prohormone Convertase 1 (PC-1). L' α-MSH se lie au récepteur de type 4 à la mélanocortine (MC4R) dans le noyau paraventriculaire ce qui permet ensuite l'inhibition des effecteurs de la prise alimentaire. Les protéines qui ont été identifiées comme mutées dans des formes monogéniques d'obésité chez l'homme sont entourées d'un trait pointillé.

