

Obésité humaine et système nerveux sympathique

Oléagineux, Corps Gras, Lipides. Volume 10, Numéro 2, 124-30, Mars 2003, Approche biologique

Auteur(s) : Max LAFONTAN , Unité de Recherches sur les Obésités- Unité INSERM 586, Université Paul Sabatier, Institut Louis Bugnard, Hôpital Rangueil, 31403 Toulouse cedex 4, France <Max.Lafontantoulouse.inserm.fr> .

Author(s) : Max LAFONTAN

Summary : The sympathetic nervous system (SNS) is an important element of the autonomic nervous system which has an essential role in the maintenance of body homeostasis. SNS activation involves norepinephrine release by noradrenergic fibres and epinephrine secretion by adrenal medulla. SNS controls a number of physiological events including metabolic processes, cardiac and vascular activities, gastrointestinal functions and endocrine secretions. The SNS has a major role in the control of adipose tissue function through a direct effect on adipocytes and adipose tissue vessels, and by an indirect effect on pancreatic hormones secretion. Various alterations of SNS effects on metabolism have been implicated in the development and the maintenance of obesity. This review provides an overview of physiological aspects of the SNS involvement in normal and obese subjects. Physiological and pathological changes in SNS activity are summarized. Modifications occurring in adipose tissue function and fat cell responsiveness to norepinephrine and epinephrine are also considered.

Keywords : sympathetic nervous system, norepinephrine, epinephrine, obesity, adipocytes, adrenergic receptors, lipolysis, energy expenditure, physical exercise.

ARTICLE

Auteur(s) : Max LAFONTAN

Unité de Recherches sur les Obésités- Unité INSERM 586, Université Paul Sabatier, Institut Louis Bugnard, Hôpital Rangueil, 31403 Toulouse cedex 4, France <Max.Lafontan@toulouse.inserm.fr>

Chez un individu adulte sain, on considère que 100 à 300 grammes de triglycérides (TG) sont hydrolysés ou synthétisés chaque jour au sein du tissu adipeux. L'accumulation de graisse est déterminée par la balance fonctionnelle existant entre la synthèse de lipides (lipogénèse/synthèse de triglycérides) et leur hydrolyse (lipolyse/oxydation des acides gras). On comprendra aisément que tout déséquilibre dans ce processus de renouvellement permanent des réserves lipidiques est susceptible de conduire à un excès de masse grasse et à l'obésité. La lipolyse, hydrolyse des TG stockés dans l'adipocyte, est suivie de la libération des acides gras non-estérifiés (AGNE) et du glycérol dans la circulation sanguine. C'est une fonction très spécifique du tissu adipeux ; il n'existe pas d'autre tissu capable de fournir à court et à long terme des quantités notables d'AGNE. Ce processus essentiel qui permet de contribuer notablement à l'équilibre énergétique de l'organisme est contrôlé, chez l'homme, par l'activité du système nerveux sympathique (SNS) et par l'insuline sécrétée par la cellule bêta-pancréatique. Des altérations des capacités lipolytiques des adipocytes

pourraient prédisposer à l'obésité et contribuer également au développement des diverses complications métaboliques associées à l'obésité. En effet, l'obésité, surtout lorsqu'elle est abdominale, est associée à divers désordres endocrino-métaboliques tels que l'intolérance au glucose, l'insulino-résistance, l'hyperinsulinémie, l'hypertension et les dyslipidémies que l'on regroupe sous le terme de « syndrome métabolique » ou « syndrome X ». L'installation de ce syndrome est un puissant déterminant de l'apparition d'un diabète de type 2 et des pathologies cardiovasculaires qui lui sont associées.

L'implication du SNS en pathologie métabolique humaine concerne principalement deux domaines : les obésités et les diabètes. L'activation du SNS implique deux catécholamines : la noradrénaline libérée par les terminaisons nerveuses des neurones postganglionnaires et l'adrénaline sécrétée par la médullosurrénale. La noradrénaline représente également de 15 à 20 % de la sécrétion médullosurrénalienne. Le neuropeptide Y est co-libéré avec la noradrénaline au niveau des terminaisons nerveuses sympathiques pour des activations importantes du SNS (*figure 1*). Pour aborder les interférences qui peuvent exister entre l'activité du système nerveux sympathique et l'installation et/ou le maintien d'une obésité on doit prendre en compte les deux aspects complémentaires du problème :

– d'une part, l'activité nerveuse sympathique par elle-même avec une attention particulière pour ses variations physiologiques ou pathologiques et les situations de déficit d'activité. La concentration relative des catécholamines (noradrénaline et adrénaline) libérées par l'activation du SNS et atteignant la cellule effectrice est à considérer ;

– d'autre part, les capacités de réponse des tissus-cibles et des cellules effectrices aux sollicitations du SNS. Ce volet concerne essentiellement l'équipement en récepteurs adrénergiques des cellules-cibles, les voies de transduction du signal et le « dialogue » entre les divers types de récepteurs qui peuvent co-exister sur une même cellule-cible et contrôler des voies aux effets antagonistes. Nous évoquerons brièvement les moyens d'aborder l'activité du SNS et préciserons les impacts métaboliques essentiels du SNS et les variations physiologiques et pathologiques chez l'homme sain et obèse. Toute altération de l'activité ou de l'efficacité du SNS ou de la médullosurrénale peut avoir une incidence sur la dépense énergétique et influencer soit le développement soit le traitement de l'obésité. Enfin, nous considérerons les systèmes effecteurs impliqués dans le contrôle adrénergique de la lipolyse et de la mobilisation des TG stockés dans le tissu adipeux chez l'homme et évoquerons les anomalies fonctionnelles rencontrées chez l'obèse.

Activité du système nerveux sympathique et régulation du métabolisme chez le sujet sain et obèse

Evaluation de l'activité du SNS

L'activité du SNS n'est pas aisément mesurable [1]. Le dosage des catécholamines circulantes ou urinaires est la méthode la plus utilisée. Les dosages urinaires permettent une approche intégrée de l'activité du SNS à condition de doser les catécholamines libres et leurs métabolites. En principe, les variations des concentrations d'adrénaline plasmatique sont considérées comme étant un bon reflet de l'activité de la médullosurrénale. La plupart du temps, ce sont des variations d'activité du SNS qui entraînent de nets changements des taux de noradrénaline plasmatique. La microdialyse *in situ* permet le recueil d'échantillons de liquide interstitiel et d'accéder aux concentrations des catécholamines intra-tissulaires, au plus près des cellules-cibles [2]. La mesure de l'enrichissement

sanguin en noradrénaline (*spillover*) a permis de bien explorer les relations existant entre l'activité du SNS, la nutrition et le métabolisme chez les rongeurs et l'homme. La méthode repose sur la perfusion intraveineuse continue de noradrénaline marquée et la mesure de la clairance métabolique du neuromédiateur [3].

L'activité nerveuse du SNS peut être appréhendée directement par microneurographie sur les fibres nerveuses sympathiques efférentes impliquées dans la régulation du tonus vasculaire dans le muscle squelettique (*MSNA-Muscle Sympathetic Nerve Activity*). Cette technique, délicate à mettre en œuvre, ne mesure que l'activité du muscle squelettique et ne peut être considérée comme étant représentative de l'activité générale du SNS dans l'organisme.

Les variations des paramètres cardiovasculaires au cours d'exercices calibrés (orthostatisme, *tilt-test*, *hand-grip test*...) permettent d'appréhender la mise en jeu de l'ensemble du système nerveux autonome (sympathique et parasympathique). L'exploitation des données fournies par l'analyse spectrale de la variabilité de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle permet d'identifier les troubles de la variabilité des activités ortho- et parasympathiques sans toutefois pouvoir situer le niveau des dysfonctions.

Système nerveux sympathique et prise alimentaire

Le tonus sympathique de base et l'activation du SNS influencent la prise alimentaire chez les rongeurs et chez l'homme. Une activité sympathique accrue inhibe la prise alimentaire par divers mécanismes explorés chez le rongeur [4]. Des études cliniques chez des fumeurs ou des patients traités à l'éphédrine ou à la caféine sont venues confirmer l'implication du SNS dans l'inhibition de la prise alimentaire chez l'homme. Une nette corrélation existe entre la suppression post-prandiale de la sensation de faim et le niveau de la réponse noradrénergique induite par le repas [5]. En ce qui concerne les mécanismes d'action, il est vraisemblable que l'action de la noradrénaline sur le comportement alimentaire, médiée en partie par des récepteurs α_1 - et α_2 -adrénergiques du noyau paraventriculaire hypothalamique, est due à des interactions avec les voies de la leptine et du neuropeptide Y [6]. L'inhibition de la prise alimentaire induite par l'activation du SNS est un mécanisme régulateur à prendre en compte dans le contrôle du développement de la masse grasse [7].

Système nerveux sympathique et dépense énergétique

Les travaux chez les rongeurs ont démontré que le SNS est un important régulateur de la dépense énergétique (DE) ; cependant l'existence de la graisse brune chez le rongeur limite certaines extrapolations métaboliques à l'homme. Des résultats similaires ont été obtenus chez l'homme ; il est connu depuis longtemps qu'une administration intra-veineuse d'adrénaline ou de noradrénaline stimule la dépense énergétique de repos. Chez l'homme, la dépense énergétique totale (DET) comprend trois volets essentiels : la dépense énergétique de repos (DER) ou métabolisme de base ou de repos, la dépense énergétique liée à l'alimentation et la dépense énergétique liée à l'activité physique. L'activation du SNS affecte le métabolisme de repos et la réponse thermogénique induite par les aliments ; l'action passe essentiellement par la stimulation des récepteurs β -adrénergiques localisés sur divers effecteurs (adipocytes, vaisseaux, muscle squelettique). La DER constitue de 50 à 80 % de la DET ; elle est très variable, elle présente des différences individuelles importantes liées à la composition corporelle, la masse maigre, l'âge et le sexe. La DER ajustée (en fonction du sexe, de l'âge, de la masse maigre et masse grasse) est corrélée à l'activité

globale du SNS (évaluée par l'excrétion urinaire des catécholamines ou par microneurographie) [8]. L'hyperinsulinémie expérimentale, sous clamp hyperinsulinique euglycémique, est également accompagnée d'un accroissement de l'activité du SNS et de la dépense énergétique. Plusieurs travaux suggèrent qu'une DER basse est associée à un risque de prise de poids chez l'enfant ou l'adulte [9-11]. Une part adaptable de la DER est sous l'action du SNS. Un argument convaincant de l'implication du SNS dans le contrôle de la DER repose sur la baisse de DER consécutive à l'administration d'un β -antagoniste (propranolol). Les individus ayant la DER ajustée la plus élevée sont ceux qui présentent la diminution la plus importante après administration de propranolol [12, 13].

La DER et la DET (sur 24 h) peuvent être influencées par la composition de la ration alimentaire en macronutriments ; notons que des résultats assez disparates ont été rapportés. On notera que la DER est plus élevée chez les individus forts consommateurs de glucides que chez ceux qui ont une consommation plus modérée. Cette élévation de la DER est associée à des taux de noradrénaline plasmatique plus élevés [14]. L'augmentation de la DET et de l'activité du SNS sous régime hyperglucidique est surtout accrue lors de la consommation de sucres simples ; l'effet n'est plus observé après consommation de sucres plus complexes (di- ou polysaccharides). Il existe des différences entre les effets du fructose et du glucose sur la DET et l'activité du SNS [15, 16]. La dépense énergétique liée à l'alimentation représente 10 % de la DET. Le SNS a un impact certain sur la composante adaptative/facultative de cette dépense. Il existe une corrélation positive entre la réponse thermogénique à un repas-test et l'accroissement d'activité du SNS [17]. Inversement, l'administration systémique d'un agoniste α_2 -adrénergique, la clonidine, connue pour réduire l'activité du SNS, diminue la réponse thermogénique induite par un repas test [18]. Une nette activation du SNS, probablement en relation avec la libération d'insuline [19], est observée lors d'une charge orale en glucose ; une réduction de cet effet est observée chez l'obèse [20]. L'administration de propranolol (antagoniste des récepteurs β -adrénergiques) réduit la dépense énergétique liée à la prise d'un repas. Notons que la part prise par ces effets semble être trop modeste pour exercer une incidence notable sur la prise ou les variations de poids.

Les effets du SNS sur la dépense énergétique sont transmis par les récepteurs β -adrénergiques des tissus-cibles [21]. Une balance énergétique positive est observée après un traitement chronique à un antagoniste des récepteurs β -adrénergiques alors qu'une balance négative est observée lors de traitements à un agoniste de ces récepteurs [12]. Le niveau d'activité du SNS influence la mobilisation des lipides et la quantité relative de substrats oxydés. Une corrélation inverse a été trouvée entre le quotient respiratoire (déterminé sur 24 h en chambre métabolique) et l'activité sympathique musculaire déterminée en fin d'expérience (mesurée par la MSNA). Cette relation est indépendante de la masse grasse et suggère qu'il existe bien une association entre un bas niveau d'activité du SNS et une réduction de l'oxydation des lipides. L'interprétation de ce résultat doit aussi prendre en compte les effets de la noradrénaline sur la lipolyse intramusculaire, le flux sanguin et le captage des AGNE par le muscle.

Activité physique et mise en jeu du système nerveux sympathique

L'exercice physique provoque une activation du SNS qui va largement dépendre du type d'exercice, de son intensité et de sa durée [22]. Cette stimulation du SNS va permettre la mise en jeu de divers processus physiologiques et métaboliques bien coordonnés :

- une adaptation cardiovasculaire (caractérisée par une augmentation du débit cardiaque et une redistribution des flux vasculaires) qui favorisera l'oxygénation du muscle squelettique et la production d'énergie,
- une augmentation de la glycolyse et de la néoglucogenèse (qui assureront le maintien de la glycémie) avec une inhibition de la sécrétion d'insuline qui va assurer une levée de son tonus antilipolytique sur l'adipocyte et accroître la production de glucose hépatique,
- une stimulation de la lipolyse au sein des divers tissu adipeux qui va permettre la mise à disposition de substrats énergétiques (AGNE oxydés en partie par le muscle squelettique et glycérol qui pourra participer à la néoglucogenèse).

La majorité des études sur les incidences de l'activité physique sur l'activité du SNS ont été réalisées sur des sujets jeunes non-obèses. Peu d'études concernent l'obèse. Un programme d'entraînement physique, chez des sujets âgés, induit une augmentation du métabolisme de repos associée à une augmentation du turnover de la noradrénaline [23]. La réponse β -adrénergique du tissu adipeux est améliorée par un programme d'entraînement physique chez l'obèse [24]. L'amélioration des réponses β -adrénergiques peut avoir un rôle notable sur l'augmentation de la lipolyse induite par l'exercice. Un protocole d'exercice associé à une restriction calorique est également susceptible d'empêcher la réduction d'activité du SNS observée lors d'une restriction calorique [25]. Chez les sujets entraînés, le système β -adrénergique est impliqué dans l'accroissement du métabolisme de repos et de l'oxydation des lipides [26]. De plus, l'exercice régulier améliore les capacités aérobies et les capacités d'oxydation des lipides par le muscle [27]. Sa pratique régulière va avoir des effets bénéfiques sur le statut réactionnel du SNS ainsi que sur le niveau d'expression des β -récepteurs au niveau des effecteurs.

Système nerveux sympathique, prise de poids, obésité et perte de poids

La plupart des obésités sont associées à une réduction du niveau d'activité du SNS chez les rongeurs [28]. De nombreux travaux ont tenté d'examiner les relations existant entre l'activité du SNS et l'obésité chez l'homme. Les résultats sont disparates et dépendent à la fois des méthodes sélectionnées pour caractériser l'obésité des sujets et des techniques utilisées pour évaluer l'activité du SNS. De plus il paraît important de distinguer les processus mis en jeu durant les phases dynamiques de l'engraissement de ceux qui caractérisent la situation rencontrée lors d'une obésité installée. Une réduction de l'excrétion des catécholamines chez les obèses n'a été observée que dans 30 % des études [29]. L'activité nerveuse sympathique musculaire (MSNA), à pourcentage de masse grasse égal, est réduite chez les indiens Pima par rapport aux caucasiens. Cette réduction d'activité du SNS pourrait expliquer la forte prédisposition à l'obésité des indiens Pima [30]. Une faible activité du SNS représente un facteur de risque de prise de poids chez l'homme. Une DER réduite, un quotient respiratoire (QR) (rapport de l'oxydation des glucides sur l'oxydation des lipides) élevé et une réduction de l'activité physique spontanée sont susceptibles d'avoir une incidence sur le gain de poids. Une réduction du tonus sympathique provoque une diminution de la DER. Une réduction des réponses thermogéniques, modulées par le SNS, représente le processus capable de limiter la dépense énergétique. Une faible activité du SNS pourrait favoriser les facteurs métaboliques prédisposant à la prise de poids chez les individus pré-obèses. Les sujets obèses avec une activité réduite du SNS sont ceux qui présentent les QR les plus élevés. Ces bas QR sont le reflet d'une faible oxydation lipidique et représentent un facteur de risque pour la prise de poids. Les études

transversales ne permettent pas de préciser si les altérations d'activité du SNS sont une cause ou une conséquence du gain de poids.

Quelques travaux ont mentionné une MSNA augmentée chez l'obèse [31]. La MSNA est élevée chez les hommes ayant une obésité abdominale [32]. Chez les obèses hypertendus installés, l'activité sympathique est souvent augmentée par rapport aux sujets maigres ; une corrélation positive existe entre l'activité SNS (mesurée par la MSNA) et le pourcentage de masse grasse. On ne peut pas exclure l'incidence d'une prise alimentaire accrue sur l'augmentation du turnover de la noradrénaline [33, 34]. Bien qu'il existe des variations dans l'action régionale du SNS, son activité est augmentée dans divers organes chez l'obèse par rapport au sujet maigre. Une telle activation sympathique aura des incidences sur le cœur, les vaisseaux et le rein (rétention sodée). L'accroissement des résistances vasculaires périphériques débouchera sur l'élévation de la pression artérielle chez l'obèse [33, 35]. En revanche, inversement à ce qui est observé pour le SNS, il est à remarquer que l'activité sécrétoire de la médullo-surrénale est inchangée ou réduite chez l'obèse [29, 36] ; de plus, il existe un dimorphisme sexuel notable dans les réponses induites par le jeûne ou un exercice [37].

Comme l'activité du SNS est un déterminant reconnu de la DET, il est très vraisemblable que l'activité constitutionnelle du SNS jouera un rôle déterminant dans la prédiction de la perte de poids et permettra d'expliquer la large variabilité de perte de poids observée lors des programmes de restriction calorique chez les obèses. L'activation du SNS affectera également les mécanismes impliqués dans le contrôle de la satiété [7, 38]. Un blocage pharmacologique efficace du SNS est particulièrement délicat à mettre en œuvre ; une inhibition partielle de son activité est obtenue avec des antagonistes des récepteurs β -adrénergiques. Un traitement de patients hypertendus par de tels antagonistes est accompagné d'une prise de poids (2 à 5 kg) que l'on peut attribuer à un accroissement de la masse grasse ; cet accroissement de masse grasse est très variable selon les patients et n'exclut pas la participation d'autres voies régulatrices encore mal identifiées [13]. Le niveau d'activation du SNS affectera également la perte de poids de patients obèses soumis à un régime hypocalorique. De bas niveaux de noradrénaline plasmatique représentent un facteur de risque d'une faible perte de poids [39]. Pour résumer divers travaux concernant l'activité SNS et l'aptitude à perdre du poids chez des patients obèses, on retiendra que les obèses avec une faible activité SNS auront la réponse pondérale la plus réduite à un programme de restriction calorique. Le taux de noradrénaline plasmatique peut être utilisé comme étant un marqueur de pronostic de la perte de poids.

Réponses des effecteurs aux stimuli sympathiques

Les capacités de réponse des tissus-cibles et des cellules effectrices aux sollicitations du SNS représentent un volet aussi important que les variations d'activation du SNS. L'équipement en récepteurs adrénergiques déterminera le profil de la réponse cellulaire ; il existe neuf gènes codant pour des récepteurs adrénergiques différents et distribués dans de nombreux tissus de l'organisme. Le tissu adipeux, le système cardiovasculaire, le muscle squelettique, le rein sont les cibles privilégiées qui ont déjà été évoquées. Nous centrerons notre attention sur le tissu adipeux. Il était considéré jusqu'à une époque récente que le SNS représentait le seul système physiologique (avec l'insuline libérée par la cellule β pancréatique) capable de contrôler la lipolyse et la mobilisation des lipides chez l'homme et la plupart des mammifères. Au cours de l'activité physique, condition

d'activation du SNS bien établie, une étude récente du laboratoire a montré qu'il existe également une autre voie supplémentaire impliquée dans le contrôle de la mobilisation des lipides qui fait intervenir les peptides natriurétiques (ANP-atrial natriuretic peptide ; BNP-brain natriuretic peptide) libérés par le cœur [40].

Stress, récepteurs adrénergiques et régulation de la lipolyse

Plusieurs revues récentes permettent une approche plus approfondie de la question [41-43]. La *figure 2* représente le schéma actualisé des diverses voies impliquées dans le contrôle de la cascade lipolytique dans l'adipocyte humain. Deux lipases sont impliquées dans l'hydrolyse des triglycérides [44]. La lipase hormono-sensible (LHS) est sous le contrôle des taux intracellulaires d'AMP cyclique (AMPC) via sa phosphorylation par la protéine kinase A et/ou de GMP cyclique (GMPc) via une phosphorylation par la protéine kinase G. Elle hydrolyse les triglycérides et les diglycérides *in vivo* et *in vitro*. L'activité de la lipase des monoglycérides ne semble pas être modulée par les hormones. Chez l'homme, les catécholamines (adrénaline et noradrénaline), les peptides natriurétiques (ANP et BNP) et l'insuline sont les principaux régulateurs de l'activité lipolytique. Le point de jonction des voies de transduction des effets de l'insuline et des catécholamines est l'AMPC. Dans l'adipocyte humain, les effets stimulants des catécholamines sur la lipolyse sont relayés par des récepteurs β_1 - et β_2 -adrénergiques. Le rôle du récepteur β_3 -adrénergique semble négligeable dans le tissu adipeux sous-cutané et reste discutable dans d'autres dépôts adipeux. On comprendra aisément qu'une réduction de la réponse β -adrénergique représentera un facteur de risque d'apparition d'une obésité. Le récepteur α_2 -adrénergique relaie l'effet inhibiteur anti-lipolytique des catécholamines. L'effet lipolytique des catécholamines résulte de la balance fonctionnelle entre deux familles de récepteurs à effets opposés, des récepteurs β_1 -/ β_2 -activateurs et α_2 -inhibiteurs. De nombreuses études *in vitro* ont montré que l'équipement en récepteurs α_2 - et β -adrénergiques varie selon la localisation anatomique du tissu adipeux, le sexe, l'âge des sujets et le niveau d'hypertrophie des adipocytes [45]. Une large partie de l'effet antilipolytique de l'insuline est due à l'activation de la phosphodiesterase dépendante de l'AMPC et inhibée par le GMPc (PDE3B) qui catalyse l'hydrolyse de l'AMPC en 5'AMP. Le neuropeptide Y et les peptides natriurétiques (ANP et BNP) sont libérés parallèlement aux catécholamines, selon l'intensité du stress, lors d'une activation sympathique. Le neuropeptide Y stimule des récepteurs adipocytaires de type NPY1, couplés négativement à l'adénylyl cyclase par une protéine G_i , et inhibe la lipolyse [46]. Les peptides natriurétiques stimulent des récepteurs NPR-A à activité guanylyl cyclase de la membrane plasmique, provoquent une augmentation des taux intracellulaires de GMPc qui est suivie d'une activation d'une protéine kinase G, de type cGKI, qui phosphorylera la lipase hormono-sensible et conduira à une stimulation de la lipolyse totalement indépendante de l'AMPC et de l'insuline [40].

Altérations de la réponse lipolytique aux catécholamines

Les modifications physiologiques et pathologiques de la réponse lipolytique aux catécholamines dans les adipocytes humains sont récapitulées dans le *tableau 1*. Ces résultats ont été obtenus lors d'études *in vitro* sur adipocytes isolés ou en utilisant la technique de microdialyse *in situ*. Diverses modifications des capacités lipolytiques et thermogéniques dépendant des récepteurs β_2 -

adrénergiques ont été décrites. Des études récentes ont révélé que des polymorphismes des codons 16, 27 et 164 du gène codant pour le récepteur β_2 -adrénergique et un polymorphisme du codon 64 (Trp64Arg) du gène codant pour le récepteur β_3 -adrénergique pouvaient affecter les capacités lipolytiques des adipocytes ainsi que les réponses thermogéniques et jouer un rôle dans l'installation de certaines obésités [41, 47].

Tableau 1. Variations physiologiques et pathologiques de la réponse lipolytique aux catécholamines dans le tissu adipeux humain.

Situations physiologiques et pathologiques	Réponse lipolytique	Niveau de modulation
Différences selon le sexe	Variable	Différences d'effets β - et α_2 -adrénergiques dans les adipocytes sous-cutanés
Différences selon la localisation anatomique des tissus adipeux	Variable	Différences dans les réponses β -et α_2 -adrénergiques dans les adipocytes viscéraux ou sous-cutanés
Période néonatale	Diminution	Réponse α_2 -adrénergique \uparrow
Obésité – hypertrophie adipocytes	Diminuée	Expression du récepteur β_2 -adrénergique \downarrow Réponse α_2 -adrénergique et α_2 -récepteurs \uparrow
Exercice physique (entraînement)	Augmentation	Réponse β -adrénergique \uparrow
Perfusion d'adrénaline	Diminuée	Réponse β -adrénergique \downarrow
Régime hypocalorique	Augmentation	Expression de la LHS \uparrow
Syndrome de résistance à l'insuline	Diminuée	Réponse β -adrénergique \uparrow Nombre de récepteurs β_2 -adrénergiques \downarrow
Résistance aux catécholamines	Diminuée	Réponse et nombre de récepteurs β_2 -adrénergiques \downarrow Protéine G (Gs) déficiente
Syndrome des ovaires polykystiques	Diminuée	Nombre de récepteurs β_2 -adrénergiques \downarrow
Hyperthyroïdisme	Augmentée	Nombre de récepteurs β -adrénergiques \uparrow
Diabète de type I	Augmentée	Réponse β -adrénergique \uparrow

Microgravité simulée	Augmentée	Réponse β -adrénergique \uparrow
Infusion i.v. d'adrénaline obésité juvénile morbide	Diminuée	Inconnu
Syndrome de Cushing	Diminuée	Inconnu
Phéochromocytome	Diminuée	Inconnu

La contribution du récepteur α_2 -adrénergique au contrôle de la mobilisation lipidique est restée mal comprise pendant longtemps. L'importance fonctionnelle *in vivo* du double équipement en récepteurs adrénériques de l'adipocyte humain a été explorée par notre équipe au cours d'une série d'études conduites en collaboration avec l'équipe du Pr. Vladimir Stich (Université Charles, Prague). Les résultats acquis ont permis de clarifier la question. L'exploration des variations physiologiques et pathologiques de l'équilibre entre les voies α_2 - et β -adrénergiques a été possible grâce à l'utilisation de la microdialyse *in situ* [2]. L'exercice physique a été utilisé comme modèle d'activation physiologique du SNS. Un premier protocole, réalisé sur des hommes jeunes non obèses soumis à deux périodes de 60 min d'exercice (en aérobie à 50 % de la VO_2max) séparées par 60 min de repos a montré que l'activation des récepteurs α_2 -adrénergiques contribue bien au contrôle de la lipolyse *in vivo* [48]. Lors d'un second protocole, les effets d'un exercice de 60 min (en aérobie à 50 % de la VO_2max) ont été étudiés chez des patients obèses et des sujets témoins. En situation basale, les concentrations plasmatiques et extracellulaires de glycérol étaient plus élevées chez les patients obèses. Durant l'exercice, l'augmentation des concentrations de catécholamines plasmatiques ne différait pas entre les deux groupes. En revanche, l'augmentation de la concentration extracellulaire de glycérol était beaucoup plus faible chez les patients obèses. Une perfusion de phentolamine (antagoniste des récepteurs adrénériques α_1 et α_2) augmentait fortement la concentration extracellulaire de glycérol chez les sujets obèses [49]. Cette étude révèle que l'activation physiologique des récepteurs α_2 -adrénergiques durant l'exercice contribue notablement à l'altération de la réponse lipolytique engendrée par les catécholamines dans l'adipocyte de patients obèses. Des effets α_2 -adrénergiques plus limités ont été décrits dans le tissu adipeux sous-cutané de femmes obèses qui présentaient un profil d'activation du SNS différent des hommes. Les taux de base d'adrénaline plasmatique étaient très bas et n'atteignaient, en fin d'exercice, que des taux observés habituellement chez l'homme au repos [50]. De tels travaux doivent être étendus à d'autres situations physiopathologiques. Ils suggèrent qu'une diminution de la réponse β -adrénergique démasque la réponse antilipolytique α_2 -adrénergique et peut conduire à une altération notable des réponses lipolytiques. On peut penser que toute altération de la voie β -adrénergique (désensibilisation, expression d'une protéine réceptrice altérée par des mutations géniques, altérations fonctionnelles de la protéine Gs) viendra aggraver un tel état de fait. La démonstration d'un rôle des récepteurs α_2 -adrénergiques peut avoir des implications chez les hommes développant de larges quantités de tissu adipeux sous-cutané ou chez les femmes ayant des dépôts adipeux fémoraux importants. La diminution de la capacité lipolytique des adipocytes hypertrophiés, due à une plus forte expression des récepteurs α_2 -adrénergiques et à une réduction du nombre de récepteurs β_1 -/ β_2 -adrénergiques peut être bénéfique en limitant un excès de libération d'AGNE dans le courant sanguin. Par ailleurs, on peut émettre l'hypothèse que les récepteurs α_2 -adrénergiques

jouent un rôle dans la résistance à la diminution de la masse de tissu adipeux sous-cutané lors de régimes hypocaloriques et de programmes d'exercice physique. Des variations concomitantes de la sensibilité des réponses β_2 - et α_2 -adrénergiques des adipocytes peuvent être prédictives de la perte de poids induite par une diète hypocalorique [51]. Dans ces situations, on peut penser qu'une administration orale ou locale d'un antagoniste α_2 -adrénergique pourrait représenter une stratégie thérapeutique envisageable pour faciliter la mobilisation lipidique dans les dépôts adipeux.

En dehors de la lipolyse adipocytaire, les catécholamines sont susceptibles d'affecter divers processus sécrétoires au sein du tissu adipeux. Il reste à bien établir les liens existant entre la dysrégulation de certaines activités sécrétoires et les anomalies métaboliques. A titre d'exemple nous retiendrons que la sécrétion de leptine, qui est nettement corrélée au niveau d'hypertrophie adipocytaire, est stimulée par l'activation des α_2 -récepteurs et inhibée par celle des β -récepteurs. On peut penser que les disparités décrites pour la régulation de la lipolyse peuvent être directement extrapolables à la régulation de la sécrétion de leptine dans les divers dépôts adipeux. La stimulation des récepteurs β -adrénergiques de l'adipocyte réduit la synthèse et la maturation de l'adiponectine (également appelée Acrp 30) dans l'adipocyte de l'homme et des rongeurs [52]. Une telle régulation, tout comme celle de la leptine, pourra avoir des incidences sur la genèse des troubles métaboliques liés au stress et au niveau d'activité du SNS.

Conclusions et perspectives

Le SNS joue un rôle important dans le contrôle de divers processus métaboliques soit par action directe sur les tissus-cibles ou par des effets indirects passant par le contrôle adrénergique des sécrétions adipocytaires (leptine, adiponectine...) ou pancréatiques (insuline, glucagon). Dans ce mémoire, afin d'appréhender les liens potentiels entre le SNS et l'obésité humaine, nous avons centré notre intérêt sur la dépense énergétique, la mobilisation et l'oxydation des lipides qui sont susceptibles de contribuer notablement à l'installation et au maintien de l'obésité. Nous avons constaté que des altérations des capacités d'activation du SNS ou des modifications de la distribution et de l'activité des récepteurs adrénergiques des effecteurs, adipocytes en particulier, peuvent être impliquées dans le développement ou le maintien de l'obésité. De nombreux points restent à clarifier du fait de l'hétérogénéité des patients obèses et des difficultés rencontrées pour explorer les dysfonctions du SNS et les réponses des divers tissus aux stimuli sympathiques *in vivo*. Enfin, n'oublions pas que le SNS et les catécholamines interviennent dans la régulation du flux sanguin local au sein du tissu adipeux et des muscles squelettiques. Ces actions peuvent modifier notablement l'activité métabolique de ces tissus.

RÉFÉRENCES

1. Mathias CJ, Bannister R. Investigation of autonomic disorders. In *Autonomic failure* 3rd Edition, BANNISTER R & MATHIAS CJ eds., *Oxford University Press, Oxford UK*, 1992 ; pp 255-290.
2. Lafontan M, Arner P. Application of *in situ* microdialysis to measure metabolic and vascular responses in adipose tissue. *Trends Pharmacol Sci* 1996 ; 17 : 309-13.
3. Esler M, Jennings G, Lambert G, Meredith I, Horne M, *et al.* Overflow of catecholamine neurotransmitter to the circulation: source, fate and function. *Physiol Rev* 1990 ; 70 : 963-85.

4. Bray GA. Reciprocal relation between the sympathetic nervous system and food intake. *Brain Res Bull* 1991 ; 27 : 517-20.
5. Raben A, Christensen NJ, Holst J, Astrup A. Subjective appetite sensations correlated to postprandial carbohydrate metabolism. *Int J Obes* 1996 ; 20 : 161-9.
6. Wellman PJ. Norepinephrine and the control of food intake. *Nutrition* 2000 ; 16 : 837-42.
7. Bray GA. Reciprocal relation of food intake and sympathetic activity: experimental observations and clinical implications. *Int J Obes* 2000 ; 24 (Suppl 2) : S8-S17.
8. Snitker S, Macdonald I, Ravussin E, Astrup A. The sympathetic nervous system and obesity ; role in aetiology and treatment. *Obesity Rev* 2000 ; 1 : 5-15.
9. Ravussin E, Lillioja S, Knowler WC, Christin L, Freymond D, *et al.* Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain. *N Engl J Med* 1988 ; 318 : 467-72.
10. Griffiths M, Payne PR, Stunkard AJ, Rivers JPW, COX M. Metabolic rate and physical development in children at risk of obesity. *Lancet* 1990 ; 336 : 76-8.
11. Ravussin E. Low resting metabolic rate as a risk factor for weight gain: role of the sympathetic nervous system. *Int J Obes* 1995 ; 19 (Suppl. 7) : S8-S9.
12. Acheson KJ, Ravussin E, Schoeller DA, Christin L, Bourquin L, *et al.* Two-week stimulation or blockade of the sympathetic nervous system in man: influence on body weight, body composition, and twenty-four hour energy expenditure. *Metabolism* 1988 ; 37 : 91-8.
13. Head A. Exercise metabolism and β -blocker therapy. An update. *Sports Med* 1999 ; 27 : 81-96.
14. Toth MJ, Poehlman ET. Sympathetic nervous system activity and resting metabolic rate in vegetarians. *Metabolism* 1994 ; 43 : 621-5.
15. Tappy L, Randin J-P, Felber J-P, Chioloro R, Simonsen DC, *et al.* Comparison of thermogenic effect of fructose and glucose in normal humans. *Am J Physiol* 1986 ; 250 : E718-E724.
16. Raben A, Kiens B, Richter EA. Differences in glycemia, hormonal response and energy expenditure after a meal rich in mono and disaccharides compared to a meal rich in polysaccharides in physically fit and sedentary subjects. *Clin Phys* 1994 ; 14 : 267-280.
17. Schwartz RS, Jaeger LF, Silberstein S, Veith RC. Sympathetic nervous system activity and the thermic effect of feeding in man. *Int J Obes* 1987 ; 11 : 141-149.
18. Schwartz RS, Jaeger LF, Veith RC. Effect of clonidine on the thermic effect of feeding in humans. *Am J Physiol* 1988 ; 254 : R90-R94.
19. Anderson EA, Hoffman PP, Balon TW, Sinkey CA, Mark AL. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest* 1991 ; 87 : 2246-52.
20. Laville M, Cornu C, Normand S, Mithieux G, Beylot M, *et al.* Decreased glucose-induced thermogenesis at the onset of obesity. *Am J Clin Nut* 1993 ; 57 : 851-6.

21. Blaak EE. Adrenergically stimulated fat utilization and ageing. *Ann Med* 2000 ; 32 : 380-2.
22. Coyle EF. Physical activity as a metabolic stressor. *Am J Clin Nutr* 2000 ; 72 (suppl) : 512S-520S.
23. Poehlman ET, Danforth E. Endurance training increases metabolic rate and norepinephrine appearance rate in older individuals. *Am J Physiol* 1991 ; 261 : E233-E239.
24. Stich V, De Glisezinski I, Galitzky J, Hejnova J, Crampes F, *et al.* Endurance training increases the β -adrenergic lipolytic response in subcutaneous adipose tissue in obese subjects. *Int J Obes* 1999 ; 23 : 374-81.
25. Kempen KPG, Saris WHM, Senden JMG, Menheere PPCA, Blaak EE, *et al.* Effect of energy restriction on acute adrenoceptor and metabolic responses to exercise in obese subjects. *Am J Physiol* 1994 ; 267 : E694-E701.
26. Tremblay A, Coveney S, Després JP, Nadeau A, Prud'homme D. Increased resting metabolic rate and lipid oxidation in exercise-trained individuals: evidence for a role of β -adrenergic stimulation. *Can J Physiol Pharmacol* 1992 ; 70 : 1342-7.
27. Jeukendrup AE. Regulation of fat metabolism in skeletal muscle. *Ann N Y Acad Sci* 2002 ; 967 : 217-35.
28. Bray GA. Obesity, a disorder of nutrient partitioning: the MONA LISA hypothesis. *J Nutr* 1991 ; 121 : 1146-62.
29. Young JB, Macdonald IA. Sympathoadrenal activity in human obesity: heterogeneity of findings since 1980. *Int J Obes* 1992 ; 16 : 959-67.
30. Tataranni PA, Young JB, Bogardus C, Ravussin E. A low sympathetic nervous system activity is associated with body weight gain in Pima Indians. *Obes Res* 1997 ; 5 : 341-7.
31. Macdonald I. Advances in our understanding of the role of the sympathetic nervous system in obesity. *Int J Obes* 1995 ; 19 : 52-7.
32. Alvarez GE, Beske SD, Ballard TP, Davy KP. Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation* 2002 ; 106 : 2533-6.
33. Landsberg L. Insulin-mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension (or, how insulin affects blood pressure, and why). *J Hypertens* 2001 ; 19 (3 Pt 2) : 523-8.
34. Mansuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Weight-gain induced blood pressure elevation. *Hypertension* 2000 ; 35 : 1135-40.
35. Hall JE, Hildebrandt DA, KUO J. Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system. *Am J Hypertens* 2001 ; 14 : 103S-115S.
36. Del Rio G. Adrenomedullary function and its regulation in obesity. *Int J Obes* 2000 ; 24 (suppl. 2) : S89-S91.

- 37.** Blaak EE. Gender differences in fat metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001 ; 4 : 499-502.
- 38.** Raben A, Holst JJ, Christensen NJ, Astrup A. Determinants of postprandial appetite sensations ; macronutrient intake and glucose metabolism. *Int J Obes* 1996 ; 20 : 161-9.
- 39.** Astrup A, Buemann B, Gluud C, Bennett P, Tjur T, *et al.* Prognostic markers for diet-induced weight loss in obese women. *Int J Obes* 1995 ; 19 : 275-8.
- 40.** Sengenès C, Berlan M, De Glisezinski I, Lafontan M, Galitzky J. Natriuretic peptides: a new lipolytic pathway in human adipocytes. *FASEB J* 2000 ; 14 : 1345-51.
- 41.** Arner P. Catecholamine-induced lipolysis in obesity. *Int J Obes Metab Disord* 1999 ; 23 (Suppl. 1) : 10-3.
- 42.** Lafontan M, Berlan M, G J. Mobilisation des lipides et dépense énergétique : apports des développements cellulaires et moléculaires dans le traitement de l'obésité. *Ann Endocrinol* 2000 ; 61 (Suppl. n° 6) : 56-69.
- 43.** Langin D, Lucas S, Lafontan M. Millennium fat-cell lipolysis reveals unsuspected novel tracks. *Horm Metab Res* 2000 ; 32 : 443-52.
- 44.** Langin D, Holm C, Lafontan M. Adipocyte hormone-sensitive lipase: a major regulator of lipid metabolism. *Proc Nutr Soc* 1996 ; 55 : 93-109.
- 45.** Lafontan M, Berlan M. Fat cell α_2 -adrenoceptors: the regulation of fat cell function and lipolysis. *Endocrine Rev* 1995 ; 16 : 716-38.
- 46.** Valet P, Berlan M, Beauville M, Crampes F, Montastruc J-L, *et al.* Neuropeptide Y and peptide YY inhibit lipolysis in human and dog fat cells through a pertussis toxin-sensitive G protein. *J Clin Invest* 1990 ; 85 : 291-5.
- 47.** Arner P, Hoffstedt J. Adrenoceptor genes in human obesity. *J Intern Med* 1999 ; 245 : 667-72.
- 48.** Stich V, De Glisezinski I, Suljkovicova H, Crampes F, Galitzky J, *et al.* Activation of antilipolytic α_2 -adrenergic receptors by epinephrine during exercise in human adipose tissue. *Am J Physiol* 1999 ; 277 : R1076-1083.
- 49.** Stich V, De Glisezinsky I, Crampes F, Hejnova J, Cottet-Emard J-M, *et al.* Activation of α_2 -adrenergic receptors impairs exercise-induced lipolysis in SCAT of obese subjects. *Am J Physiol* 2000 ; 279 : R499-R504.
- 50.** Stich V, Marion-Latard F, Hejnova J, Viguerie N, Lefort C, *et al.* Hypocaloric diet reduces exercise-induced α_2 -adrenergic antilipolytic effect and α_2 -adrenergic receptor mRNA levels in adipose tissue of obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 1274-81.
- 51.** Hellström L, Rössner S, Hagström-Toft E, Reynisdottir S. Lipolytic catecholamine resistance linked to α_2 -adrenoceptor sensitivity - a metabolic predictor of weight loss in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997 ; 21 : 314-20.

52. Delporte M-L, Funahashi T, Takahashi M, Matsuzawa Y, Brichard SM. Pre- and post-translational negative effect of β -adrenoceptor agonists on adiponectin secretion: in vitro and in vivo studies. *Biochem J* 2002 ; 367 : 677-85.

Illustrations

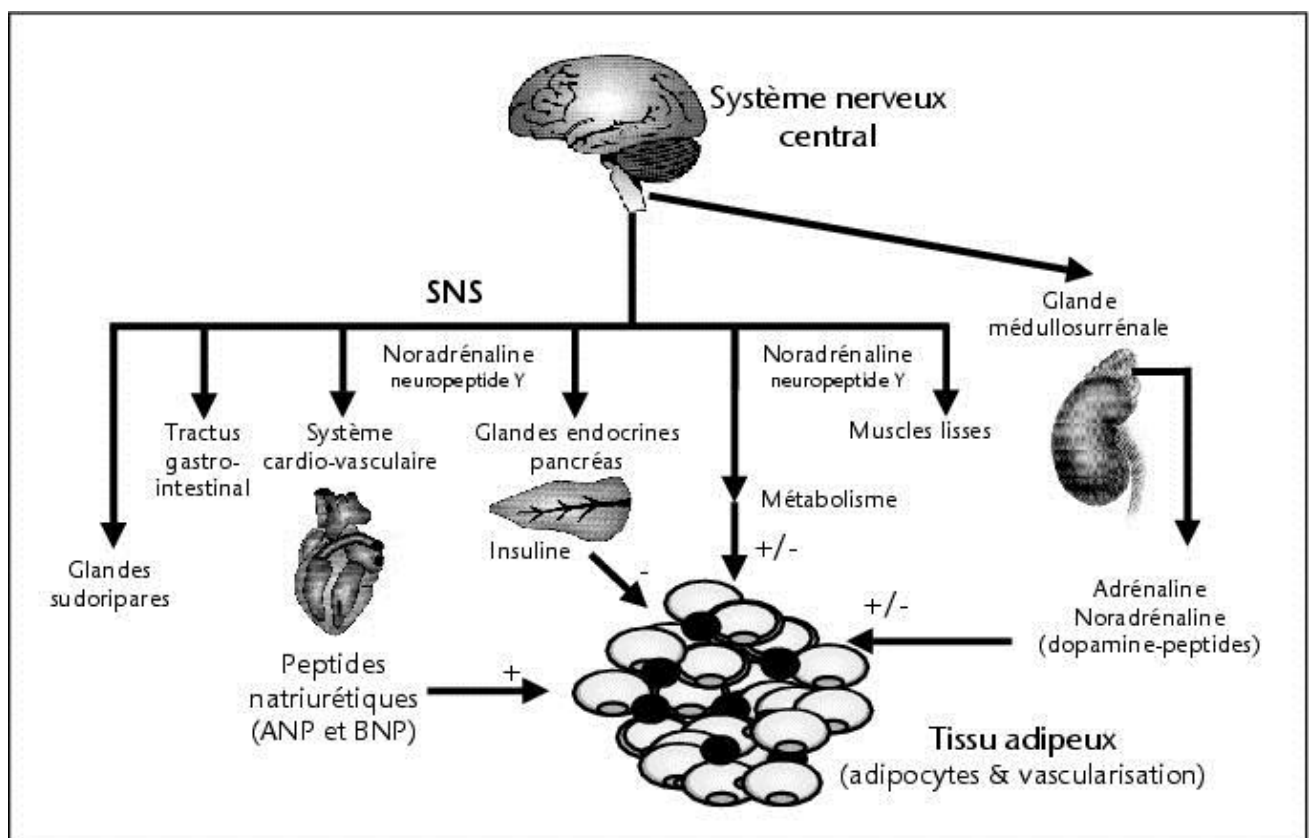


Figure 1. Régulation orthosympathique des tissus périphériques et du tissu adipeux. Le système nerveux sympathique (SNS) assure l'innervation et le contrôle noradrénergique de nombreux tissus (les principaux sont figurés ici). Il contrôle également la sécrétion des hormones de la glande médullosurrénale, l'adrénaline et la noradrénaline, en particulier. L'activation sélective du SNS, élément essentiel du contrôle physiologique normal, conduit à la stimulation des récepteurs adrénériques localisés dans la membrane plasmique des cellules effectrices. Certains effets provoqués par l'activation du SNS peuvent être dus au contrôle sympathique de l'activité des glandes endocrines (pancréas en particulier) ou d'autres productions tissulaires (productions adipocytaires et peptide natriurétique atrial au niveau cardiaque). (+ ; - ; +/-) stimulation, inhibition ou effets biphasiques sur la lipolyse adipocytaire.

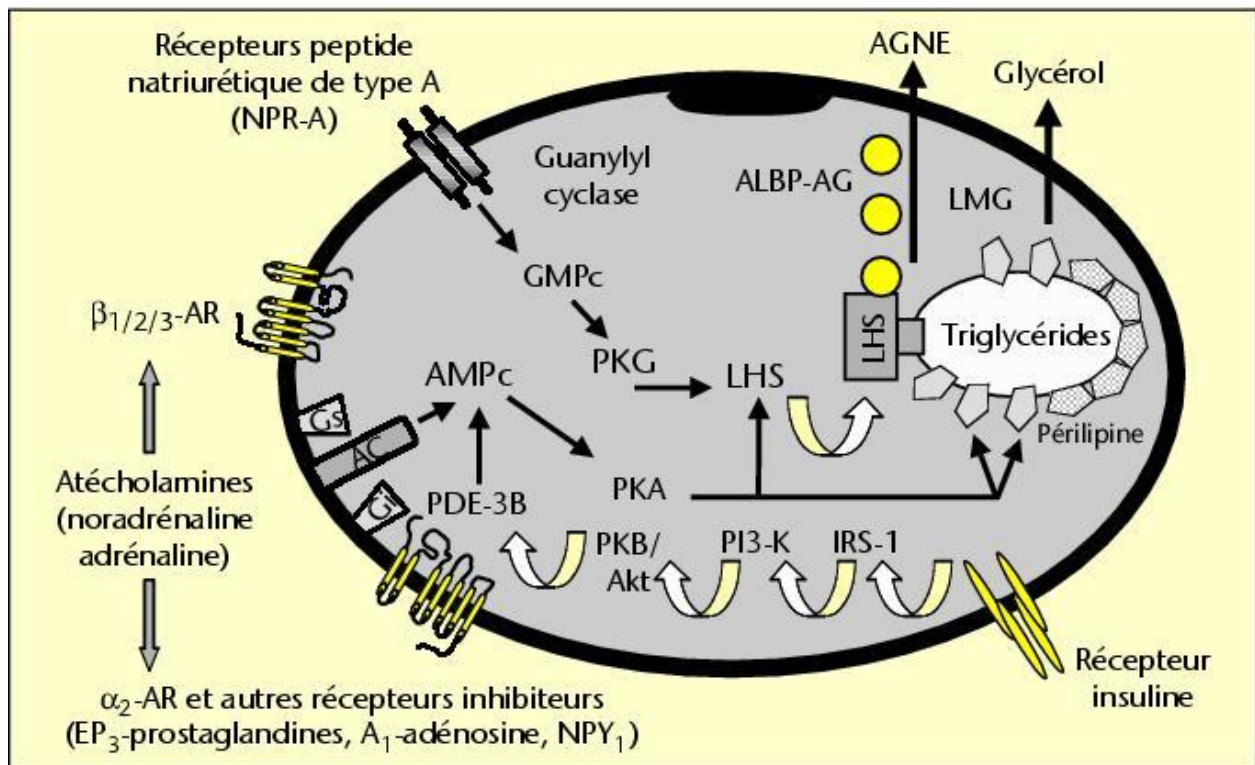


Figure 2. Contrôle de la lipolyse dans l'adipocyte humain : récepteurs adrénergiques et autres récepteurs de la membrane plasmique, systèmes de transduction du signal et enzymes contrôlant la lipolyse. Les récepteurs β - et α_2 -adrénergiques sont couplés positivement ou négativement à l'adénylyl cyclase et à la production d'AMPc par des protéines G hétérotrimériques (Gs et Gi), constituées de trois sous-unités (α et $\beta\gamma$) qui sont fixées à la membrane plasmique par des lipides. La stimulation des récepteurs β - ou α_2 -adrénergiques active les protéines Gs ou Gi respectivement. L'AMPc produit par l'activation de l'adénylyl cyclase active la protéine kinase A (PKA) qui va stimuler la phosphorylation des périlipines, de la lipase hormono-sensible (LHS) et d'autres protéines-cibles de l'adipocyte (non figurées dans le diagramme). Les éléments (récepteur insuline, IRS-1, PI3-kinase et PKB/Akt) impliqués dans la transduction du signal insulinique et l'activation de la phosphodiesterase de type 3B (PDE3B), qui hydrolyse l'AMPc, sont également représentés dans le diagramme car cette voie exerce de puissants effets modulateurs sur la lipolyse adrénergique. Les peptides natriurétiques (ANP et BNP) stimulent l'activité guanylyl cyclase (GC) du récepteur NPR-A des peptides natriurétiques, induisent une augmentation des taux intracellulaires de GMPc, l'activation d'une protéine kinase G (PKG) puis la phosphorylation et l'activation de la LHS. La LHS activée hydrolyse les tri- et di-glycérides. Les monoglycérides sont hydrolysés par une lipase des monoglycérides (LMG). L'activité lipolytique de l'adipocyte humain est sous le contrôle permanent des voies pro-lipolytiques (β -adrénergiques, peptides natriurétiques d'origine cardiaque) et antilipolytiques (insuline, adénosine, prostaglandines, NPY et α_2 -adrénergiques). ALBP-AG : protéine de liaison des acides gras.