

Physiopathologie de l'obésité: molécules, mécanismes, modèles

K. G. Hofbauer

L'obésité en tant que problème médical

Pour définir et classer la corpulence, on utilise l'index de masse corporelle, aussi bien connu sous sa dénomination anglo-saxonne Body Mass Index (BMI). Le BMI, qui représente un paramètre pondéral corrigé pour la taille, se calcule en divisant la masse corporelle (exprimée en kg) par la taille (exprimée en m) élevée au carré (kg/m^2). Un BMI jusqu'à 25 est considéré comme normal; pour des valeurs situées entre 25 et 30, on parle d'excès pondéral; les valeurs situées en-dessus de 30 correspondent à l'obésité. Selon ces critères, la prévalence de l'obésité se situe entre 10 et 20% dans la plupart des pays industrialisés [1].

Tandis qu'auparavant on considérait l'obésité surtout comme un problème cosmétique, on a depuis ces dernières années peu à peu accepté qu'il s'agit là également d'un problème médical. Ce point de vue est avant tout basé sur des études épidémiologiques portant sur de grands collectifs, où l'on a découvert un rapport significatif entre le poids corporel et le risque de morbidité et de mortalité. On a alors pris conscience de la nécessité d'efforts de prévention et de traitement de l'embonpoint pour empêcher la survenue de maladies induites [2]. Le développement des connaissances physiologiques et physiopathologiques du bilan énergétique a fourni de nombreux éléments nouveaux, dont nous présentons les plus importants dans cet aperçu.

Physiopathologie de l'obésité: génétique et environnement

La grandeur des stocks de graisse de l'organisme est déterminée par l'équilibre entre l'absorption d'énergie et les dépenses d'énergie. Même de petites différences entre ces deux paramètres conduisent à long terme à de nettes modifications du poids corporel. Vraisemblablement, ce sont aussi bien un apport énergétique augmenté du fait de la disponibilité accrue d'aliments riches en calories, qu'une diminution de la dépense énergétique du fait d'un manque d'activité physique, qui sont respon-

sables de l'important accroissement de l'excès pondéral et de l'obésité dans les pays industrialisés. Tandis qu'auparavant, on considérait qu'un apport alimentaire excessif ou des erreurs diététiques constituaient les facteurs d'obésité les plus importants, on attache de nos jours plus d'importance au manque de mouvement [3].

L'élévation ininterrompue de la courbe tendancielle de prévalence de l'obésité, surtout chez les enfants et les adolescents, laisse gravement songeur. Ce fait indique que des facteurs environnementaux doivent être responsables de ce développement, car il n'est pas possible que la base génétique ait pu subir de changement aussi important en un si court laps de temps.

Par ailleurs, il faut supposer qu'une partie de la population montre une prédisposition conditionnée par différents gènes, donc une prédisposition multigénique, responsable de la facilité à développer une obésité sous l'influence des facteurs environnementaux correspondants (figure 1). Les gènes responsables de cette prédisposition n'ont pas encore été identifiés. On connaît au contraire plusieurs observations cliniques de patients dont l'obésité repose sur une mutation unique. Même si ces rares formes monogéniques d'obésité clinique ne reflètent pas la pathogenèse de l'adipose chez la plupart des patients concernés, elles contribuent de manière importante, avec les études expérimentales sur des animaux présentant des modifications génétiques semblables, à une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans la régulation du bilan énergétique [4].

Régulation de la prise de nourriture: points d'ancrage pathogénique

On connaît depuis longtemps divers mécanismes qui, pendant et après un repas, produisent une sensation de satiété. Il s'agit ici de signaux transmis par voie nerveuse tels que la distension de l'estomac, ou de signaux transmis par des hormones produites localement dans la paroi du tractus gastro-intestinal, telles que la cholécystokinine ou l'entérostatine. Par l'in-

Lehrstuhl für Angewandte
Pharmakologie, Biozentrum/
Pharmazentrum, Universität Basel

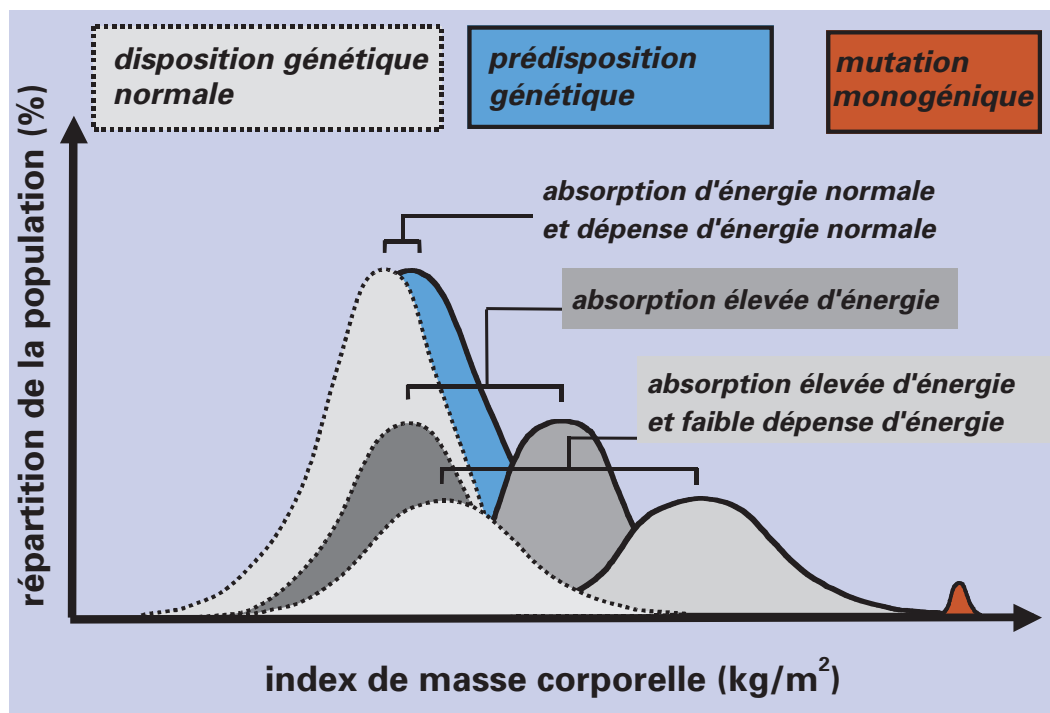
Correspondance:
Pr Dr méd. Karl G. Hofbauer
Biozentrum/Pharmazentrum
Klingelbergstrasse 50-70
CH-4056 Bâle

karl.hofbauer@unibas.ch

Figure 1.

Répartition de la population en fonction de l'index de masse corporelle, selon la prédisposition génétique et les facteurs environnementaux.

Tant que l'absorption et la dépense d'énergie restent dans la norme, une prédisposition génétique à l'obésité n'a que très peu d'influence sur le poids corporel. Mais si l'absorption d'énergie est élevée, la prise pondérale sera plus nette chez les personnes présentant une prédisposition génétique que chez les personnes sans prédisposition génétique. Ces différences s'accroissent encore en cas de dépense d'énergie diminuée. Dans les rares cas de troubles monogéniques, la masse corporelle augmente de manière très importante, indépendamment des facteurs environnementaux.



termédiaire de récepteurs périphériques ou centraux, ces substances influencent des neurones dans le tronc cérébral, conduisant ainsi à la cessation de prise de nourriture. Cette régulation à court terme de l'appétit conditionne le volume et la durée du repas et agit ainsi comme modérateur de l'apport calorique. Mais pour la régulation à long terme, il est important d'accorder le comportement alimentaire aux réserves d'énergie de l'organisme, ce qui implique une information des centres correspondants du cerveau sur l'état du stock de tissu graisseux. Par des expériences de parabiose sur des souris génétiquement obèses appelées souris *ob/ob*, on a déjà depuis longtemps démontré que de tels signaux sont effectivement envoyés de la périphérie vers le système nerveux central. Lorsque la circulation de telles souris obèses était reliée à celle d'animaux de contrôle sains, on observait une diminution de poids des animaux obèses, ce qui fit postuler l'existence d'un facteur de minceur circulant [5].

Déficit en leptine et modèles animaux de l'obésité

L'identité de l'hypothétique facteur de minceur a été élucidée il y a seulement quelques années, lorsqu'on a pu montrer que dans le tissu graisseux, l'expression du gène *ob* (*ob* pour obésité) induisait la synthèse d'une protéine comportant 133 acides aminés et un poids moléculaire de 16 000. En raison de son effet amincissant, cette protéine a été dénommée leptine (grec an-

cien *leptos* pour mince). Elle manque chez les souris *ob/ob* qui, en raison d'une mutation spontanée du gène *ob*, sont incapables de synthétiser une leptine active. Le comportement alimentaire perturbé de ces souris ainsi que l'adiposité qui en résulte peuvent être normalisés par substitution en leptine exogène [3, 5]. Déjà peu après la découverte de la leptine, il devint manifeste que cette hormone n'induit pas qu'une diminution de l'appétit mais comporte aussi d'autres effets, parmi lesquels en particulier une influence sur des systèmes endocrines, sur la régulation de la maturation sexuelle et sur la capacité de reproduction, ainsi que sur la régulation de dépense énergétique. Ainsi, à côté du comportement alimentaire, la leptine semble adapter encore d'autres fonctions du corps aux réserves énergétiques présentes. En présence d'une quantité élevée de tissu graisseux, la concentration plasmatique de leptine augmente, conduisant à une inhibition de l'appétit, qui inhibe la poursuite de l'apport énergétique. Lorsque la graisse corporelle est en petite quantité, les faibles concentrations de leptine signalent un manque d'énergie qui ne conduit pas seulement à une augmentation de l'appétit, mais aussi à une élévation réversible du pouvoir de reproduction, évitant ainsi les dépenses énergétiques pour des fonctions de nécessité non vitale. La capacité fonctionnelle du système immunitaire pourrait aussi être liée à la grandeur des stocks de graisse par l'intermédiaire de la leptine, permettant ainsi d'expliquer la diminution des défenses immunitaires lors d'un manque chronique d'apport de nourriture. On peut ainsi

penser qu'au cours de l'évolution, le rôle de la leptine fut plutôt celui d'une hormone de la faim que celui d'une hormone de la satiété [3, 5].

Résistance à la leptine dans l'obésité clinique

Peu après la première description d'un déficit génétique en leptine comme facteur d'obésité chez les souris *ob/ob*, on a découvert des mutations correspondantes chez l'homme. Ces rares cas de déficit héréditaire en leptine concernent des patients qui, dès l'enfance, souffrent d'une faim inextinguible et d'une obésité importante. Comme chez les souris présentant un déficit en leptine, les symptômes peuvent chez ces patients être améliorés par l'apport de leptine exogène. On a alors formé de grands espoirs de pouvoir également traiter l'obésité usuelle non génétique par l'administration de leptine. Les résultats de la première étude clinique utilisant une leptine humaine recombinante furent surprenants. En effet, une efficacité notable sur le poids corporel ne se manifesta qu'après des doses élevées et les effets furent très différents

d'un patient à l'autre. La situation en cas d'obésité non génétique est par ailleurs d'autant moins comparable à celle résultant d'un déficit héréditaire en leptine que dans le premier cas, les grandes quantités de tissu graisseux vont de pair avec des concentrations plasmatiques de leptine élevées. Donc, la question est plutôt de savoir pourquoi, chez ces patients, la prise de nourriture était anormale avant le début du traitement, en dépit des valeurs élevées de la concentration de leptine au départ. Ceci pourrait indiquer que, chez ces patients, s'est développée une résistance à la leptine suite à une production chroniquement élevée de cette substance. L'administration de doses élevées de leptine exogène ne parviendrait pas à vaincre cette résistance à la leptine [3, 5].

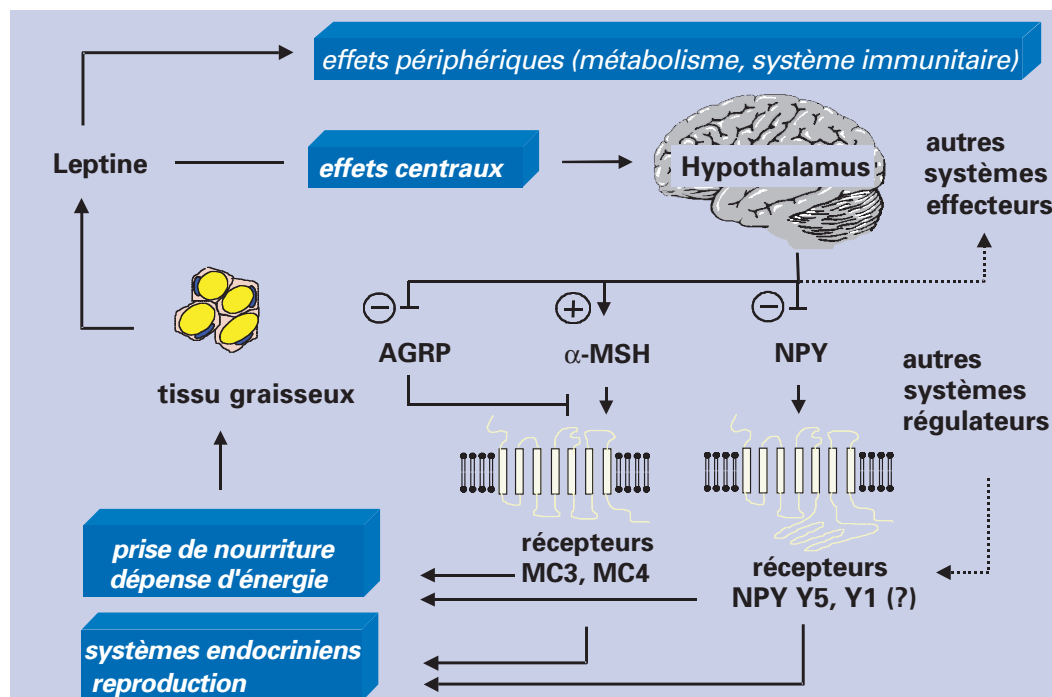
Les neuropeptides comme facteurs pathogéniques de l'obésité

La leptine agit sur des récepteurs spécifiques dans l'hypothalamus, dont l'activation influence d'autres médiateurs centraux importants pour la prise de nourriture. Ainsi, la lep-

Figure 2.

Régulation lente du stock de tissu graisseux par différents mécanismes hormonaux.

La quantité de leptine synthétisée dans le tissu graisseux puis libérée dans le sang dépend du nombre et de la grandeur des adipocytes. La leptine circulante atteint divers organes périphériques et pénètre dans le système nerveux central en traversant la barrière hémato-encéphalique. Par stimulation de récepteurs hypothalamiques spécifiques, elle y provoque une diminution de la production de peptides stimulant l'appétit tels que le neuropeptide Y (NPY) l'Agouti-Related-Protein (AGRP), ainsi qu'une augmentation de la production de peptides inhibant l'appétit tels que l'hormone α -mélanocytes-stimulante (α -MSH). Par leur action sur divers sous-types de récepteurs, ces peptides influencent la prise de nourriture et la dépense d'énergie, ainsi que diverses fonctions endocriniennes, parmi lesquelles la capacité de reproduction. De la même manière que la leptine peut exercer une action sur d'autres systèmes effecteurs, le NPY et l' α -MSH sont aussi gouvernés par d'autres systèmes de régulation, ce qui constitue une mise en réseau complexe de ces médiateurs.



tine entraîne d'une part une inhibition de la formation de substances stimulant l'appétit telles que le neuropeptide Y (NPY), d'autre part la stimulation de la formation de substances inhibant l'appétit telles que l'hormone α -mélano-cytes-stimulante (α -MSH) (figure 2).

Neuropeptide Y

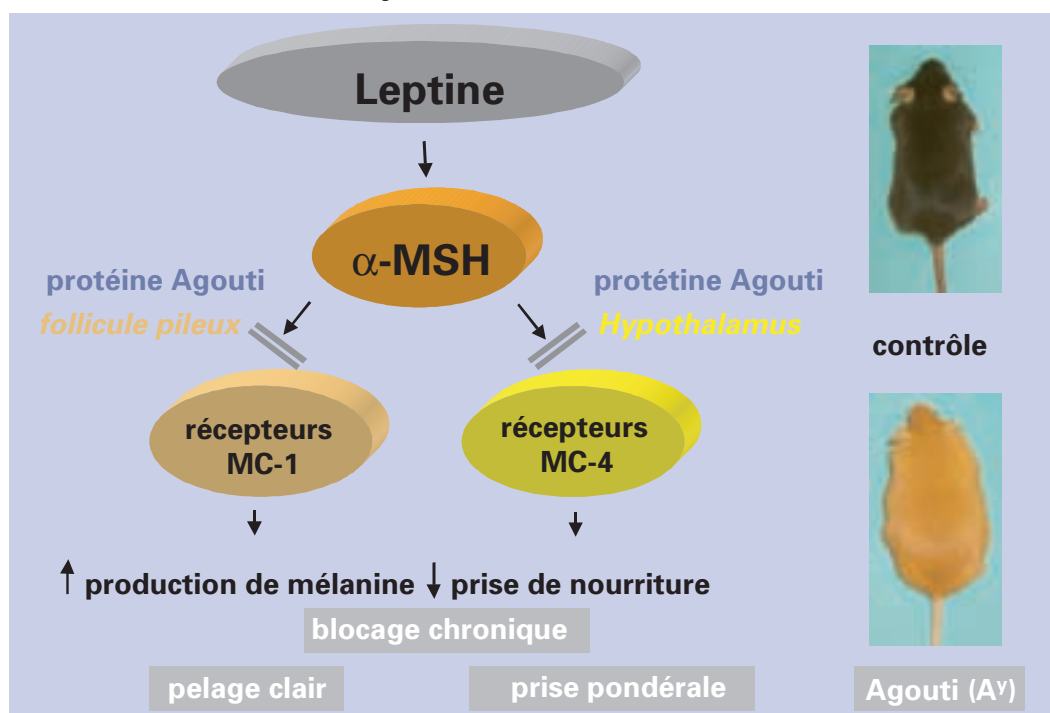
Le NPY est l'un des plus puissants parmi les facteurs connus pour déclencher l'appétit. Chez les rats ou les souris, l'administration aiguë de NPY dans les ventricules cérébraux ou directement dans l'hypothalamus démultiplie beaucoup la prise de nourriture. L'administration centrale chronique sur plusieurs jours entraîne une augmentation du poids corporel ainsi qu'une augmentation des concentrations plasmatiques d'insuline, de corticostérone et de triglycérides, donc un état correspondant au syndrome clinique de l'obésité [6]. Il fut donc d'autant plus étonnant de constater que les souris chez lesquelles on avait bloqué la synthèse de NPY par une intervention génétique («NPY-knockout-mice»), ne montraient pas de phénotype parti-

culier. Ce n'est que chez les souris *ob/ob* présentant un déficit en leptine, que cette intervention génétique entraînait une prise pondérale moins prononcée. Cette constatation indique que, chez les souris *ob/ob*, une activité NPY augmentée est partiellement co-responsable de l'augmentation de la prise de nourriture. Cependant, à part dans ce modèle d'obésité extrême, aucun autre cas expérimental n'a pu démontrer une telle influence du knockout-NPY. Il faut donc admettre que le NPY endogène n'influence la prise de nourriture que sous certaines conditions. Par ailleurs, on ne peut exclure que le manque de NPY chez les souris knockout-NPY puisse être compensé par d'autres mécanismes, de sorte que cette déficience n'aurait aucune répercussion, même si dans les conditions normales elle joue un rôle important. Des expériences aiguës et chroniques avec des antagonistes du NPY sur différents modèles animaux pourraient en principe fournir des éclaircissements sur cette question, mais en fait n'ont fourni jusqu'ici aucun résultat définitif [6].

Figure 3.

Mécanismes moléculaires dans la pathogenèse de l'obésité chez les souris Agouti (A^y).

La leptine augmente la production d'hormone α -mélano-cytes-stimulante (α -MSH), laquelle agit sur divers sous-types de récepteurs. Dans la peau, l' α -MSH stimule les récepteurs mélanocortine MC-1, qui sont les médiateurs d'une production de mélanine augmentée, ce qui entraîne à long terme une coloration sombre du pelage. Au niveau de l'hypothalamus, l' α -MSH stimule les récepteurs MC-4 qui sont les médiateurs d'une diminution de la prise de nourriture, ce qui entraîne à long terme une diminution du poids corporel. La protéine Agouti, une substance inhibitrice endogène qui dans les conditions physiologiques n'est produite que dans la peau, bloque l'action de l' α -MSH sur les récepteurs MC-1 et entraîne ainsi à long terme une coloration claire du pelage. Si en raison d'une mutation, le gène Agouti est également exprimé au niveau de l'hypothalamus (expression ectopique), il y aura là aussi un blocage de l'action de l' α -MSH, ce qui conduira à long terme à une prise pondérale. La symptomatologie de l'obésité chez les souris Agouti (A^y) est donc due à une sur-expression normotopique et ectopique du gène Agouti. Dans la figure, les flèches noires indiquent les processus normaux; les traits doubles indiquent les blocages par la protéine Agouti et les inscriptions sur fond gris les altérations consécutives à ces blocages.



Mélanocortine

Contrairement au NPY, il semble qu'une autre hormone produite sous l'influence de la leptine gagne toujours plus en intérêt. Il s'agit de l' α -MSH, dérivée du précurseur pro-opiomélanocortine (POMC). Par une action sur les récepteurs spécifiques du sous-type mélanocortine 4, ce peptide diminue l'appétit et, par conséquent, le poids corporel à long terme (figure 2). Ici également, on connaît chez les souris obèses une mutation spontanée entraînant une sur-expression d'un inhibiteur endogène appelé protéine Agouti. Cette protéine Agouti n'est normalement produite que dans la peau, où elle inhibe la production de mélanine par un blocage de l'effet de l' α -MSH sur les récepteurs mélanocortine-1, et entraîne donc une coloration claire du pelage (figure 3). Lorsqu'en raison d'une mutation, cette protéine est aussi produite dans l'hypothalamus, elle entraîne là aussi une inhibition de l'action de l' α -MSH et, par-là, un blocage de son effet inhibiteur de l'appétit. Ceci explique l'existence concomitante d'une couleur claire du pelage et d'obésité chez les souris Agouti-A^y qui ont été décrites dans la littérature il y a plus d'un siècle, mais dont la physiopathologie n'est expliquée que depuis quelques années (figure 3) [7].

Les premières observations sur les souris Agouti-A^y ont été suivies d'autres recherches sur des souris transgéniques et knockout, qui ont montré des résultats concordants. S'il manque le précurseur (POMC) de l' α -MSH ou l' α -MSH elle-même, une obésité s'installe en raison de l'absence de l'effet inhibiteur de l'appétit exercé par ce peptide. On obtient le même résultat lorsque les récepteurs qui relaient l'action de l' α -MSH font défaut. Il existe aussi un inhibiteur endogène des récepteurs centraux appelé Agouti-Related-Protein (AGRP) qui, dans les conditions physiologiques, régule l'activité de ce système. L'expression accrue de cet inhibiteur, en bloquant l'activité de l' α -MSH, exerce donc un effet de prise pondérale (figure 2) [7].

Ces dernières années, on a aussi trouvé chez l'homme des variantes génétiques de ce système de régulation qui montrent des similitudes directes avec les troubles génétiques spontanés ou artificiels des souris. Ainsi, il existe chez l'homme une mutation du POMC associée à une obésité sévère manifeste dès la petite enfance, à une insuffisance surrénalienne et à une coloration rouge des cheveux, donc un déficit de la production de mélanine. Plus fréquemment, la clinique permet de révéler des mutations sur les récepteurs du type mélanocortine, qui entraînent une obésité chez l'homme comme chez le modèle animal. Avec une prévalence de 2 à 4% de tous les cas d'obésité morbide, il s'agit ici des mutations monogéniques les plus fréquentes connues jusqu'ici pour entraîner l'obésité chez l'homme [4].

Autres médiateurs

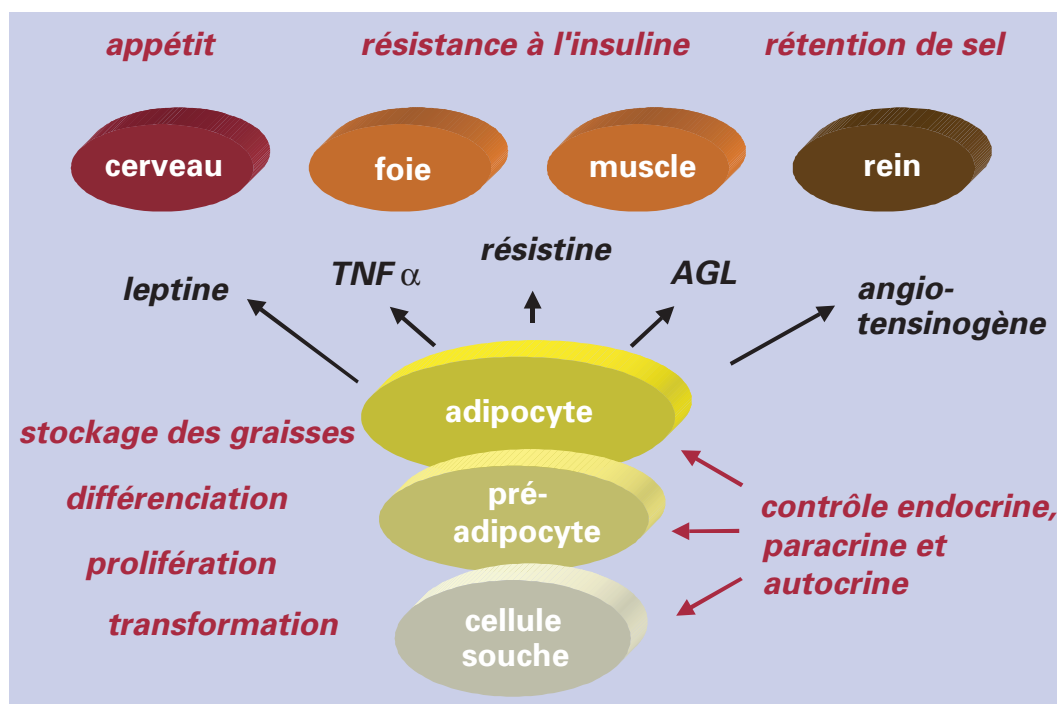
Le NPY et l' α -MSH influencent d'autres substances au niveau du système nerveux central, ces substances régulant elles-mêmes à leur tour l'appétit et d'autres fonctions du système nerveux central. Parmi ces substances, on connaît des facteurs augmentant l'appétit tels que l'orexine et l'hormone concentrant la mélanine, substances qui se trouvent ainsi elles aussi liées à la régulation impliquant la leptine. Au contraire, d'autres médiateurs paraissent complètement ou partiellement indépendants de la leptine, du NPY ou de l' α -MSH. La sérotonine appartient par exemple à ce groupe; son influence sur la prise de nourriture s'exerce vraisemblablement par l'intermédiaire du sous-type de récepteurs 5HT_{2c}. Mais le NPY et l' α -MSH eux-mêmes ne sont pas seulement influencés par la leptine, mais aussi par d'autres facteurs. Ainsi, la ghreline, un peptide libérant une hormone de croissance, agit au moins partiellement comme un stimulant de l'appétit par une activation du NPY. Tous ces médiateurs font également l'objet de recherches sur divers modèles animaux, mais on n'a encore pas pu en tirer d'indication claire sur leur signification clinique [3].

Régulation du stockage des graisses: le tissu graisseux en tant qu'organe endocrine

Etant donné leur haute densité énergétique, les triglycérides déposés dans le tissu graisseux sont une réserve énergétique très efficace. La possibilité de transporter sur soi un grand nombre de calories au prix d'un poids restreint fut vraisemblablement un net avantage pour la survie au cours de l'évolution. Aujourd'hui pourtant, la haute densité d'énergie de la graisse corporelle représente plutôt un problème thérapeutique dans le sens que, dans le cadre d'une diminution de poids corporel planifiée, il faut se passer de nombreuses calories pour obtenir une perte de poids appréciable. La transformation des cellules souches mésenchymateuses en pré-adipocytes ainsi que la prolifération et différenciation subséquentes de ceux-ci sont régulées par divers facteurs endocrines, paracrines et autocrines (figure 4). Chez les souris, il est possible d'éliminer presque complètement le tissu graisseux par des manipulations génétiques sélectives pour les mécanismes moléculaires impliqués. Ainsi, l'élimination de la protéine High-Mobility-Group-IC donne des souris avec peu de graisse, qui sont protégées contre la survenue d'une obésité induite aussi bien par un régime que par des facteurs génétiques. L'activation du récepteur γ , activateur de la prolifération des peroxyssomes

Figure 4.
Formation et fonction du tissu graisseux.

Les pré-adipocytes résultent de la transformation des cellules souches mésenchymateuses. Après une phase de prolifération, les pré-adipocytes se différencient en adipocytes. Chacune de ces étapes est sous contrôle de divers facteurs endocrines, paracrines et autocrines. La fonction des adipocytes ne se résout pas au seul stockage des graisses, mais comporte aussi la formation et la libération de divers médiateurs. En plus de la leptine, ces médiateurs comprennent le facteur de nécrose tumorale α (TNF α), la résistine, les acides gras libres et l'angiotensinogène. Ainsi, le tissu graisseux peut influencer la fonction d'autres organes, aussi bien dans des conditions physiologiques que physiopathologiques.



(PPAR γ), est un autre mécanisme de la production de tissu graisseux, important aussi chez l'homme. Etant donné que l'effet antidiabétique de la thiazolidindione (glitazone) est produit par l'activation de ce récepteur γ , l'augmentation de tissu graisseux et la prise pondérale constituent les effets secondaires les plus fréquents de cette substance.

De récentes recherches indiquent que le tissu graisseux n'est pas seulement important pour le stockage des triglycérides, mais possède aussi des fonctions endocrines, paracrines et autocrines (figure 4). A côté de la formation de leptine précédemment décrite, d'autres éléments participent à ces fonctions, comme la production du facteur α de nécrose tumorale (TNF α) et la formation de résistine, un facteur décrit récemment pour la première fois, lequel doit, comme le TNF α , être impliqué dans l'apparition de la résistance à l'insuline. Ces découvertes méritent cependant d'être vérifiées et des différences d'espèce entre la souris et l'homme pourraient relativiser la portée clinique de ces facteurs.

Après le foie, le tissu graisseux est aussi un important lieu de production d'angiotensinogène, le précurseur de l'angiotensine II. Une production augmentée de cette protéine pourrait influencer aussi bien la régulation de la pression sanguine que la fonction rénale, mais la preuve définitive d'un tel rôle en cas d'obésité n'a jusqu'ici pas été apportée. Les acides gras libres provenant du tissu graisseux jouent au contraire certainement un rôle métabolique important. Ces exemples montrent comment de grandes réserves de tissu graisseux pourraient

contribuer à une morbidité et une mortalité augmentées par le biais d'une dysrégulation des systèmes cardiovasculaire, métabolique et endocrinien [8].

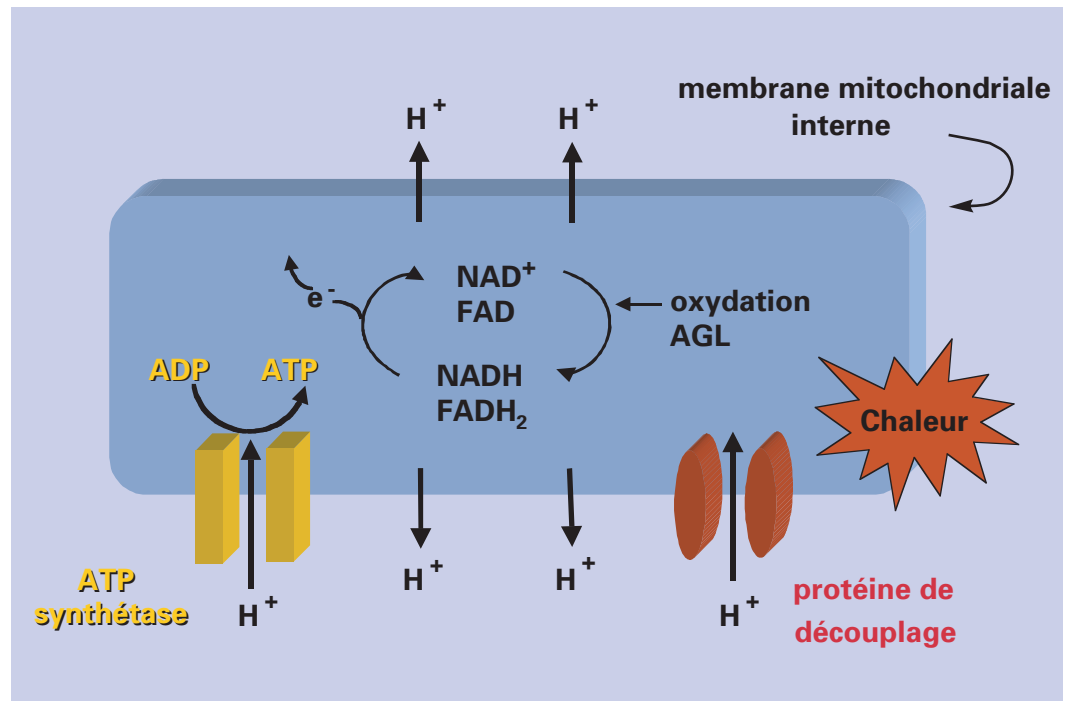
Régulation de la dépense énergétique: nouvelles protéines de découplage

La dépense énergétique d'un organisme se divise en trois composantes: la dépense énergétique basale, qui correspond aux besoins de maintien des fonctions des cellules et des organes et qui est influencée par l'âge, le sexe et des facteurs génétiques; la dépense énergétique nécessaire au déploiement de l'activité physique, dont l'ampleur peut osciller très largement; et finalement la dépense énergétique pour la production de chaleur, pour laquelle il faut tenir compte des effets thermiques de la nourriture comme des exigences de la régulation thermique.

Au cours de ces dernières années, on a fait de remarquables progrès dans l'analyse de la thermogénèse. A côté du tissu graisseux blanc, des animaux de laboratoire tels que les rats et les souris possèdent encore en plus du tissu graisseux brun, lequel est riche en mitochondries et contribue à la régulation thermique. Cette activité est rendue possible grâce à la protéine de découplage 1 (uncoupling protein 1, UCP 1) et elle est sous contrôle du système nerveux sympathique par l'entremise de récepteurs β -3 (figure 5). Chez l'homme, ce type de

Figure 5.
Fonction des mitochondries dans la thermogenèse.

Dans les mitochondries, l'oxydation de substrats tels que les acides gras libres (AGL) produit un gradient de protons ou ions H^+ à travers la membrane mitochondriale interne. Ce gradient peut servir d'une part à la production d'ATP par l'ATP-synthétase, d'autre part à la production de chaleur par la protéine de découplage. Si la production de chaleur est augmentée, celle d'ATP est diminuée, en vertu de quoi la protéine de découplage peut indirectement aussi influencer les processus sous dépendance de l'ATP.



tissu graisseux n'est normalement présent qu'au stade fœtal. Mais sa réapparition chez l'adulte dans des conditions pathologiques telles que le phéochromocytome montre que la formation de cellules graisseuses brunes peut aussi exister chez l'homme en cas de stimulation chronique du système nerveux sympathique.

Tandis que normalement la protéine de découplage 1 n'a pas de signification clinique du fait de l'absence de tissu graisseux brun, on a récemment décrit deux nouvelles protéines de découplage, présentes dans différents tissus de l'humain adulte également. L'UCP 2 est répandue dans tout l'organisme, tandis que l'UCP 3 se rencontre principalement sinon exclusivement dans la musculature squelettique. Les propriétés moléculaires de ces protéines et leur localisation ne sont pourtant pas à elles seules un indice suffisant d'un éventuel rôle physiologique dans la thermogenèse. Il semble que l'UCP 2 diminue la sécrétion d'insuline par le biais d'une réduction de la concentration d'ATP intracellulaire dans les cellules β du pancréas endocrine. La question d'un éventuel rôle de l'UCP 3 dans la thermorégulation chez l'homme, compte tenu de sa localisation dans le muscle, reste ouverte. Mais on a montré qu'en cas de sensation de faim, cette protéine a une expression majorée; ce qui ne correspond certes pas aux qualifications attendues d'un principe thermogénique, car la dépense énergétique devrait plutôt être réduite en de pareilles circonstances [9].

Mécanismes physiopathologiques en tant que points d'ancrage thérapeutique

Les connaissances acquises au cours des dernières années ont considérablement modifié les représentations sur la régulation du bilan énergétique. La description de la leptine a permis de mieux comprendre la régulation à long terme des stocks de graisse de l'organisme et l'adaptation de la prise de nourriture aux réserves d'énergie. Il est vraisemblable que la régulation de l'appétit ne représente qu'une partie d'un plus grand cercle de régulation, lequel implique aussi l'adaptation d'autres fonctions de l'organisme à l'énergie disponible. Dans cette optique, la capacité de reproduction d'une part, et d'autre part apparemment aussi la fonction du système immunitaire sont couplées à la quantité de graisse dans l'organisme.

Les expérimentations sur les animaux apportent de nombreux indices d'un rapport étroit entre la régulation de l'absorption d'énergie et celle de la dépense d'énergie. Plusieurs médiateurs centraux influencent en sens contraire et en même temps ces deux grandeurs, permettant le stockage ou la mobilisation efficaces des réserves d'énergie. On ne sait pas encore dans quelle mesure ces résultats concernent aussi le genre humain. Il est vraisemblable qu'en raison de la taille de son corps et de son métabolisme, l'homme soit moins soumis à un contrôle précis de ses réserves d'énergie que les petits animaux de laboratoire tels que le rat ou la souris. Le nombre de systèmes de régulation du

Quintessence

- Dans les pays industrialisés, il semble que ce soient avant tout des facteurs environnementaux tels que l'excès de l'offre en aliments riches en calories et le manque d'activité physique, qui soient responsables de l'augmentation de la prévalence de l'excès pondéral et de l'obésité (index de masse corporelle [BMI] >30 kg/m²). Une prédisposition génétique joue cependant aussi un rôle important, car elle renforce l'effet pathogénique de ces facteurs exogènes.
- Les rares formes monogéniques d'obésité clinique ne sont pas représentatives de la pathogenèse de l'excès pondéral chez la majorité des individus obèses, mais illustrent cependant de manière impressionnante l'importance de certains mécanismes moléculaires dans la régulation du bilan énergétique. Il est possible de reproduire les aspects typiques de ces troubles sur des animaux de laboratoire soumis à des mutations spontanées ou à des interventions génétiques ciblées (p.ex. souris dites transgéniques ou gen-knockout-mice), permettant ainsi d'analyser expérimentalement les mécanismes qui sous-tendent ces pathologies.
- A la faveur d'études cliniques et expérimentales, on a découvert ces dernières années plusieurs facteurs qui jouent un rôle important dans la physiologie et la physiopathologie du bilan énergétique. La leptine, une protéine fabriquée dans le tissu graisseux, fait partie de ces substances; elle transmet au système nerveux central l'information sur l'état des réserves d'énergie. La leptine et les mécanismes qui lui sont couplés impliquant des substances telles que l'hormone α -mélanoctytes-stimulante ou le neuropeptide Y paraissent être une partie d'un système de régulation à long terme qui adapte aux réserves d'énergie existantes non seulement la prise de nourriture, mais aussi d'autres fonctions du corps, parmi lesquelles divers systèmes hormonaux ainsi que la capacité de reproduction.
- En plus de ces mécanismes centraux de régulation du bilan énergétique, on a aussi trouvé de nouveaux mécanismes périphériques. Ceux-ci impliquent notamment les protéines de découplage, susceptibles d'influencer la thermogénèse, mais aussi des mécanismes dépendants de l'ATP tels que la sécrétion d'insuline.
- D'autres constatations faites récemment montrent que le tissu graisseux n'a pas pour seule fonction le stockage d'énergie, mais peut au contraire être considéré comme un organe endocrine. Ainsi, une masse graisseuse chroniquement élevée peut, à long terme, constituer un facteur de risque de morbidité et de mortalité augmentées, du fait de la dysrégulation de fonctions métaboliques, endocrines et cardiovasculaires.
- Les facteurs dont il a été question pourraient être le point de départ du développement de nouveaux médicaments qui, en vertu d'une inhibition de la prise de nourriture, d'une diminution du stockage des graisses ou d'une stimulation de la dépense d'énergie, seraient en mesure de provoquer une diminution du poids corporel.

bilan énergétique décrits dans le modèle animal qui se révèlent également importants chez l'homme est cependant remarquable. Ceci justifie que certains résultats issus de la recherche expérimentale soient pertinents pour la pratique clinique et soient en fait importants pour une meilleure compréhension de la physiopathologie, mais aussi et surtout pour le développement de nouveaux médicaments efficaces et bien tolérés [10].

Références

- 1 Suter PM, Kather H. Rund um das Übergewicht. *Therap Umschau* 2000;57:471-541.
- 2 Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000;404:635-43.
- 3 Spiegelman BM, Flier JS. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell* 2001;23:531-43.
- 4 Barsh GS, Farooqi IS, O'Rahilly S. Genetics of body-weight regulation. *Nature* 2000;404:644-51.
- 5 Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Ann Rev Physiol* 2001;62:413-37.
- 6 Kalra SP, Dube MG, Pu S, Xu B, Horvath TL, Kalra PS. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocrinol Rev* 1999;20:68-100.
- 7 Marks DL, Cone RD. Central melanocortins and the regulation of weight during acute and chronic disease. *Rec Prog Horm Res* 2001;56:359-75.
- 8 Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106:473-81.
- 9 Boss O, Hagen T, Lowell BB. Uncoupling proteins 2 and 3: potential regulators of mitochondrial energy metabolism. *Diabetes* 2000;49:143-56.
- 10 Chiesi M, Huppertz C, Hofbauer KG. Pharmacotherapy of obesity - Targets and perspectives. *Trends Pharm Sci* 2001;22:247-54.