

On ne peut pas parler des adipocytes sans y associer le professeur Max Lafontan, directeur de l'Inserm de Toulouse, l'un des spécialistes de renommée mondiale de l'obésité. Les adipocytes ne sont pas des sacs de vidange comme on le croyait auparavant, mais de véritables organes endocriniens capables de synthétiser de nombreux messagers, les « adipocytokines ». Ces dernières ont des effets physiologiques négatifs ou positifs sur notre organisme. Max Lafontan est à l'origine d'une grande découverte sur une nouvelle voie de signalisation de la lipolyse chez l'homme : les facteurs natriurétiques. En effet, on considérait jusqu'à présent pour acquis qu'au cours d'un exercice physique, la mobilisation des acides gras provenant de l'adipocyte était sous la dépendance unique des catécholamines. Personne, jusqu'à la découverte de Lafontan, n'avait soupçonné le rôle du cœur dans les mécanismes de dégradation des graisses. Lafontan a aussi été à l'origine de la découverte des récepteurs alpha 2 et des effets inhibiteurs de la lipolyse dans l'adipocyte hypertrophié.

Nouvelles découvertes sur la signalisation de la lipolyse

par Bruno Lacroix

2

L'activité physique, outil indispensable à la lutte contre l'excès de tissu adipeux, est un puissant activateur de la libération de catécholamines chez des individus non obèses ou obèses. Cependant, chez les personnes en surcharge pondérale, il existe une résistance des adipocytes à l'effet lipolytique des catécholamines. L'obésité et la surcharge pondérale sont souvent multifactorielles et complexes dans leurs déterminismes environnementaux et génétiques. C'est une réponse adaptative d'un environnement

« engraisant », l'obésité résultant véritablement d'une interaction entre l'hérédité et le mode de vie. La génomique fonctionnelle ouvre des perspectives permettant de mieux traiter cette maladie. Dans cet article, nous verrons brièvement les nouveaux mécanismes de la lipolyse, tout en élaborant des stratégies possibles afin d'éradiquer ce nouveau fléau moderne qu'est l'excès de graisses corporelles, lui-même précurseur indéniable de nombreuses maladies modernes.



L'excès du tissu adipeux : un danger

Notre tissu adipeux constitué de lipides stockés sous forme de triglycérides représente notre plus grande réserve énergétique. Le pourcentage normal de masse adipeuse sur le poids corporel d'un homme est compris entre 15 et 20 % et entre 20 et 25 % pour la femme. En dehors de sa fonction structurale, le tissu adipeux blanc joue un rôle métabolique

essentiel : il est le lieu de stockage et de mobilisation des lipides de réserve. Les réserves de graisses de nos ancêtres du Paléolithique leur ont permis de survivre pendant les cycles « festins-famines » mais aujourd'hui, dans un contexte d'abondance « festins-festins », « *l'Americinum sedantarius glutonus* » pourra constater que cet accroissement excessif du tissu

adipeux engendre des effets délétères et diminue son espérance de vie. Diverses substances inflammatoires sécrétées par le tissu adipeux ont pour conséquences des pathologies cardio-vasculaires, du diabète de type II et certaines formes de cancers. Nous reconnaissons aujourd'hui l'importance de l'obésité dans les maladies chroniques modernes.

Ces risques sont liés à la graisse périviscérale profonde qui engendre un excès d'acides gras circulant, responsable des effets métaboliques nuisibles tels le syndrome métabolique et certaines obésités. **Dans l'excès de graisse viscérale, il existe une inadéquation entre la libération d'acide gras par l'adipocyte et l'oxydation des acides gras dans le muscle ou/et le foie.** En effet, l'excès d'acides gras circulant ne pouvant pas être brûlé, il y a surplus d'acides gras dans la circulation et accumulation de lipides dans les muscles, le foie et autres organes.



Les causes majeures de l'accumulation de graisses sous-cutanées sont, d'un point de vue physiologique, multifactorielles :

- insensibilité relative aux stimuli lipolytiques (densité et expression des récepteurs bêta) ;
- sensibilité aux stimuli antilipolytiques (insuline, densité des récepteurs alpha 2) ;
- mauvais fonctionnement des activités enzymatiques (LPL, lipoprotéine lipase ; LHS, lipase hormono-sensible) ;
- flux sanguins diminués.

La cause majeure de l'accumulation de graisses viscérales est physiologique :

L'insulinorésistance est due à diverses causes : stress, nutrition, sédentarité, âge.

Les répercussions physiologiques sont :

- excès de cortisol ;
- surexpression de la 11-bêta-hydroxystéroïde déshydrogénase qui réactive la cortisone inactive en cortisol actif ;
- augmentation des récepteurs du cortisol dans la graisse viscérale ;
- diminution de la testostérone chez l'homme ;
- excès ou manque d'œstrogènes ;
- excès d'androgènes chez la femme ;
- diminution de la DHEA pour les deux sexes ;
- augmentation du TNF-alpha sécrété par les adipocytes.

Récemment, il a été montré que l'excès de tissu adipeux sous-cutané qui représente 80 % de la masse grasse corporelle serait aussi nuisible que l'augmentation de la graisse viscérale.

Les causes de cette accumulation de tissu adipeux sont nombreuses. L'abondance alimentaire et la sédentarité sont les premiers coupables qui nous viennent à l'esprit, mais il existe d'autres causes

souvent occultées : en effet, qui se soucie des « calories chimiques » et des toxines de l'environnement ?

Ces molécules endommagent notre système hormonal et par suite, notre façon de perdre du poids est compromise. Par exemple, il y a plus de danger à prendre du poids avec une salade sur nos étagères de supermarché qu'avec un avocat. Les pesticides, additifs, préservatifs et colorants concentrés dans certains aliments compromettent le bon fonctionnement de la lipolyse.

Mécanismes adrénergiques de la lipolyse

Les catécholamines (noradrénaline et adrénaline) sont des neurotransmetteurs physiologiquement lipolytiques chez l'homme. **L'activation des récepteurs bêta 1, 2, 3 est impliquée dans la cascade lipolytique, principalement les bêta 2. Inversement, l'insuline et les récepteurs adrénergiques alpha 2 sont deux puissants agents antilipolytiques.**

Mécanisme de la voie activatrice de la lipolyse

Les récepteurs bêta 2 vont activer l'adénylate cyclase en activant les protéines Gs et conduire à la biosynthèse de l'AMP cyclique à partir de l'ATP. Cette AMPc va stimuler la protéine kinase A (PKA) qui va stimuler à son tour la phosphorylation de la lipase hormono-sensible (LHS) mais aussi d'une autre lipase des monoglycérides (LMG). Ces lipases catalysent l'hydrolyse des triglycérides et libèrent des acides gras non estérifiés (AGNE) et du glycérol dans

la circulation. Ces acides gras dans le sang sont brûlés par nos muscles ou réestérifiés dans nos adipocytes. Il est donc important de comprendre que, pour perdre efficacement l'excès de tissu adipeux, il est nécessaire d'avoir une bonne adéquation entre la libération d'acides gras par l'adipocyte et l'oxydation de ces acides gras au niveau du muscle. C'est-à-dire libérer des graisses par l'adipocyte pour enfin les brûler dans nos mitochondries ou peroxysomes.

Mécanisme de la voie inhibitrice de la lipolyse

La phosphodiesterase (PDE), hormone dont l'activation par l'insuline est responsable de la dégradation de l'AMP cyclique en AMP inactif sur la LHS, est la voie principale d'inactivation de la lipolyse. Dès que l'on mange, on inactive la lipolyse. Cependant, il y a une autre régulation antilipolytique,

les récepteurs alpha 2 adrénergiques. Il est donc nécessaire, pour bien activer la lipolyse, de faire de l'exercice ou des efforts loin des repas.



Distribution des récepteurs adrénérgiques

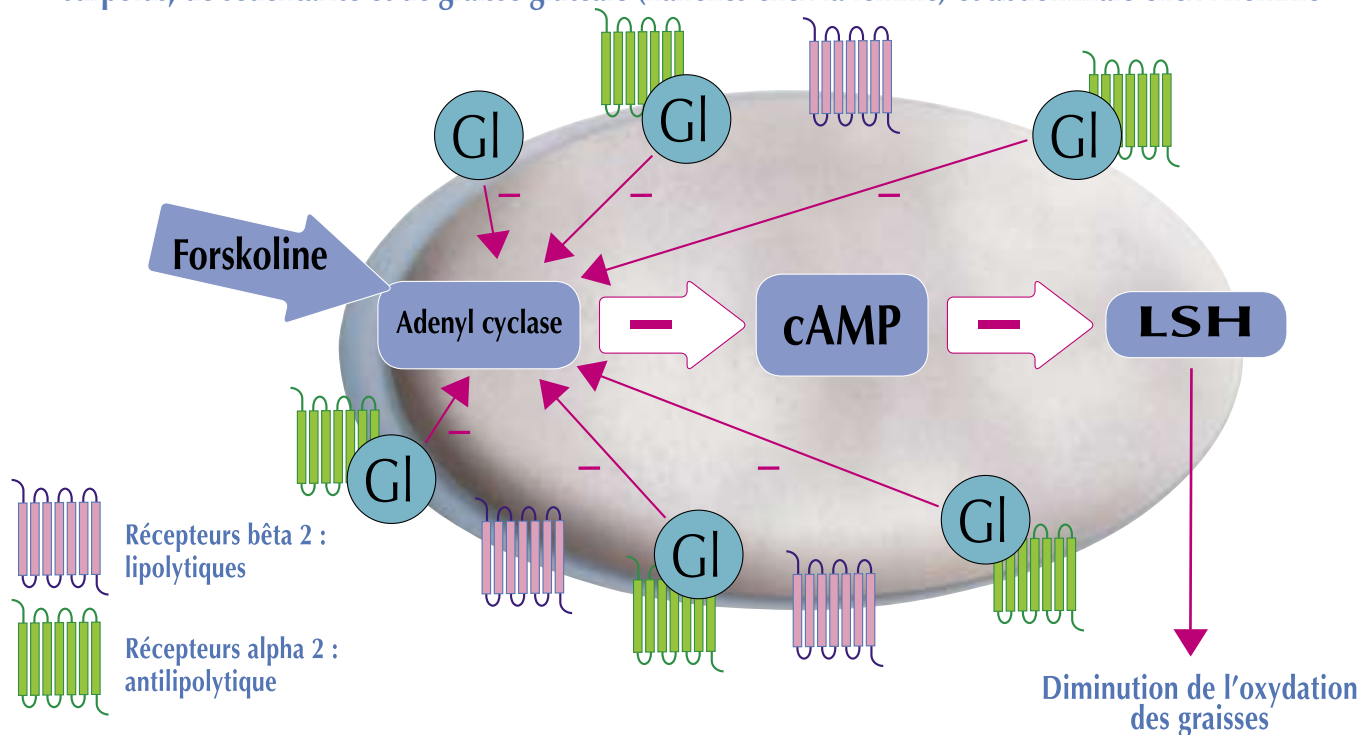
Les récepteurs adrénérgiques sont distribués de façon très hétérogène selon la localisation anatomique du tissu adipeux. La plus forte concentration et la réponse des récepteurs bêta adrénérgiques sont observées dans les adipocytes omentaux et viscéraux. À l'opposé, on trouve la plus forte densité de récepteurs alpha 2 (effets antilipolytiques les plus marqués) dans les adipocytes sous-cutanés qui sont les plus hypertrophiés.

Le tissu adipeux glutéofémoral de la femme et le tissu sous-cutané et abdominal de l'homme contiennent la plus forte densité



d'alpha 2 récepteurs et la plus faible densité de récepteurs bêta 1-bêta 2. La limitation de l'oxydation des graisses par l'exercice physique chez l'obèse est due la à la stimulation physiologique des récepteurs alpha 2 des adipocytes sous-cutanés. À l'opposé, chez des personnes minces et chez les sportifs, les adipocytes sont de petite taille et les récepteurs bêta 2 actifs. En cas d'activité physique, les effets alpha 2 restent faibles et n'entravent que très peu la lipolyse. La forskoline permet de contourner l'excès inhibiteur des récepteurs alpha 2 chez les personnes en surpoids.

Expression des récepteurs alpha 2 augmentée dans l'obésité (adipocytes de grande taille), dans le cas de surpoids, de sédentarité et de graisse glutéale (hanches chez la femme) et abdominale chez l'homme



Nouveaux aspects de la lipolyse

L'équipe du professeur Lafontan a montré que la lipolyse est également stimuable selon une voie impliquant les récepteurs guanylyl-cyclase des peptides natriurétiques (ANP et BNP), liée à l'augmentation des taux de GMP cycliques et indépendante de l'AMP cyclique. Les peptides natriurétiques sécrétés par les fibres myocardiques induisent la mobilisation des lipides à partir des cellules gras-

seuses. On sait depuis longtemps que la mobilisation des acides gras à partir des adipocytes, au cours de l'exercice physique, se fait par l'intermédiaire des catécholamines. Or il semble bien que cette mobilisation puisse aussi emprunter une autre voie (puisque la lipolyse existe même chez les patients sous bêtabloquants). Stimulés, ces récepteurs aux peptides natriurétiques activent la

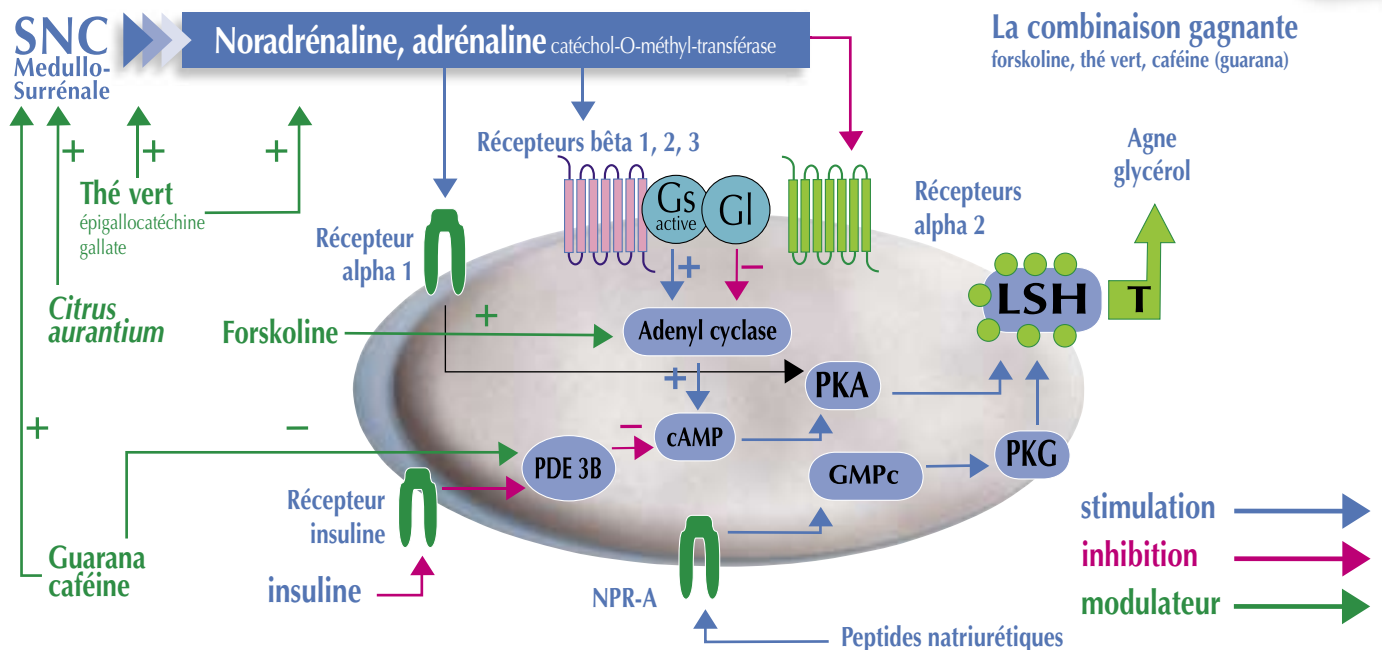
lipolyse avec la même ampleur que les catécholamines. Enfin, les chercheurs ont démontré que les peptides natriurétiques contribuent à la mobilisation des lipides induite par un exercice physique d'endurance. **Selon le professeur Lafontan : sous bêtabloquant, on mobilise plus de gras qu'une personne sans médicament. Au repos, c'est une autre histoire, sous bêtabloquant, on fait du gras.**

Comment réactiver une lipolyse défailante ?

Nous savons maintenant que pratiquer un exercice physique ou faire un régime ne peut suffire chez de nombreuses personnes pour perdre leurs kilogrammes superflus. De nombreux mécanismes physiologiques inhibiteurs de la lipolyse existent, ne serait-ce que l'âge. Une pollution liée aux hydrocarbures aromatiques polycycliques, équi-

valente à celle détectée à cent mètres d'une autoroute, pourrait faire prendre en 15 jours environ 2 kg à un adulte, par blocage de la sortie des lipides contenus dans les adipocytes. Le benzo(a)pyrène que l'on trouve dans la chaîne alimentaire dû à un certain mode de cuisson bloque complètement la lipolyse. L'excès de récepteurs adrénéri-

ques alpha 2 dû à l'obésité ou à un environnement hormonal défavorable ainsi que des facteurs génétiques sont des facteurs d'échec de la perte de poids.



Le thé vert agit par plusieurs mécanismes sur la perte des graisses corporelles

- Le plus important est l'inhibition de la catéchol-O-méthyle-transférase (COMT) par l'EGCG (épigallocatechine gallate).
- Il diminue la digestion des lipides alimentaires par le mécanisme d'inhibition des lipases gastrique et pancréatique.
- Il supprime l'appétit (augmentation de la dopamine, noradrénaline et CCK).
- Ses propriétés antioxydantes jouent un rôle non négligeable dans les effets lipolytiques.
- Il inhibe la lipogénèse par l'inhibition du FAS (fatty acid transporter) et augmente l'activité de la superoxyde dismutase et diminue la formation des radicaux libres.

Forskoline et stimulation de la perte de graisses corporelles

La forskoline est extraite d'une plante, *Coleus forskohlii*, utilisée traditionnellement dans la médecine ayurvédique pour traiter tout un éventail de maladies. Elle a fait l'objet de nombreux travaux de recherche chez l'animal et chez l'homme. La forskoline est utilisée par de nombreux scientifiques comme le plus puissant activateur de la lipolyse. À la différence de l'éphédrine et de la caféine, la forskoline n'a pas d'action sur le système sympathique quand elle est administrée à des doses

modestes et n'affecte pas la tension artérielle. Une dose de 30 à 50 mg trois fois par jour de forskoline (et non de la plante à l'état brut) est efficace. À cette dose, on libère de l'adényl cyclase qui stimule l'AMP cyclique. Le résultat est la libération des acides gras des adipocytes sans pour autant activer le système nerveux central et contourner ainsi le freinage alpha 2. [Badmaev V. et al., *Diterpene forskolin (Coleus forskohlii, Benth.) : A possible new compound for reduction of body weight*

by increasing lean body mass, Technical Report, Sabinsa Corporation, Piscataway, NJ.] La prise synergique d'autres agents lipolytiques renforce les effets de la forskoline.

- Elle stimule directement, sans passer par l'activation du système nerveux, l'adényl cyclase qui stimule l'AMP cyclique. Le résultat est une activation de la lipolyse.
- Elle stimule la production de thyroxine par la glande thyroïde, favorisant ainsi un meilleur métabolisme de base.

Guarana et perte de graisses corporelles

- Le guarana est une plante qui contient une forme de caféine appelée guaranine, deux fois et demie plus forte que celle que l'on trouve dans le café ou le thé. La guaranine se libérant doucement sur une période de six heures, l'augmentation d'énergie qu'elle provoque n'est pas aussi soudaine et brève que celle apportée par le café et se poursuit pendant plusieurs heures. Le guarana favorise une augmentation naturelle et temporaire de la température du corps et de la thermogénèse.
- Le mécanisme est une diminution de la phosphodiesterase et une libération de la noradrénaline.

Oméga-3 et carnitine : oxydation des graisses dans les peroxysomes et les mitochondries

Avoir une bonne lipolyse ne suffit pas, les acides gras doivent être brûlés dans nos mitochondries ou dans nos peroxysomes. Dans le syndrome métabolique où l'on trouve un surplus d'acides gras sanguins, l'activation des PPAR alpha (Peroxisome Proliferator Activated Receptor Alpha) permet d'oxyder rapidement ces graisses circulantes délétères. Les PPARs sont des senseurs métaboliques et des facteurs de transcription qui jouent un rôle crucial sur l'adipogenèse (fabrication de nouveaux adipocytes), la lipogenèse (stockage des graisses) et la lipolyse (oxydation des graisses). Si l'influence du poids ou plutôt de

la masse grasse des individus est sous la dépendance de la distribution des PPARs, la bonne nouvelle est que certains acides gras sont capables de stimuler nos gènes et de modifier favorablement notre composition corporelle. **Les oméga-3 activent les PPAR alpha dans le foie, ce qui augmente le niveau d'oxydation des acides gras. Ils jouent un rôle de répartition des carburants par l'activation de l'expression de certains gènes.** L'utilisation conjointe de la L-carnitine permet quant à elle d'augmenter, en synergie avec les oméga-3, l'oxydation des acides gras circulant en excès dans nos mitochondries.

Un mélange de forskoline, de thé vert et de guarana permet de déclencher une lipolyse défectueuse et ainsi de perdre des kilogrammes superflus. L'addition d'oméga-3 et de carnitine permet, dans l'excès de graisses viscérales, d'activer l'oxydation de ces graisses dans les peroxysomes et mitochondries.

6

Conclusion

Le progrès dans la compréhension de ces différents mécanismes de la régulation du poids nous aide à mieux comprendre leur extrême complexité. Diverses stratégies semblent pointer leur nez contre l'obésité : régulateur de la prise alimentaire, inhibiteurs de l'adipogenèse et de la lipogenèse, activateur de la thermogénèse et lipolyse, mais l'extrapolation à l'homme des données *in vitro* et *in vivo* dans des modèles animaux (souvent génétiquement modifiés) ne peut se faire simplement. De même, les essais impliquant des antagonistes ou des agonistes des différents facteurs identifiés comme intéressants n'ont pour le moment pas abouti. Peut-être que des agonistes de facteurs natriurétiques émergeront dans une dizaine d'années.

Cependant, les moyens disponibles, tels le contrôle de notre alimentation, la pratique de l'exercice physique, la détoxification individuelle et certains stimulants naturels de la lipolyse comportant peu d'effets secondaires, sont efficaces pour 90 % de la population mondiale. Le but ultime pour freiner l'épidémie mondiale d'obésité serait non pas de chercher le remède miracle mais d'éradiquer les causes. En effet, qui se soucie de l'impact sur notre physiologie des pollutions de l'air, de l'alimentation, de l'eau et des produits chimiques ? Ces facteurs sont étudiés de manière trop superficielle. Si les lobbies n'avaient pas tant d'influence, nous pourrions voir émerger une médecine de l'environnement fort utile pour chaque citoyen.

Wang X. et al., The galloyl moiety of green tea catechins is the critical structural feature to inhibit fatty-acid synthase, *Biochem. Pharmacol.*, 2003 Nov 15, 66(10):2039-47.

Dulloo A.G., Seydoux J. et al., Green tea and thermogenesis: interactions between catechin-polyphenols, caféine and sympathetic activity, *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2000 Feb, 24(2):252-8.

Dulloo A.G. et al., Efficacy of a green tea extract rich in catechin polyphenols and caffeine in increasing 24-h energy expenditure and fat oxidation in humans, *Am. J. Clin. Nutr.*, 1999 Dec, 70(6):1040-5.

Kao Y.H. et al., Modulation of endocrine systems and food intake by green tea epigallocatechin gallate, *Endocrinology*, 2000 Mar, 141(3):980-7.

Badmaev V. et al., Diterpene Forskolin. A possible New Compound for Reduction of Bodyweight by Increasing Lean Body Mass, Sabinsa Corporation, 2000.

Gabetta B., Zin G., *Phytochemistry*, 1989, 28(3):859-862.

Martin L.F., Klim C.M. et al., Alteration in adipocyte adenylate cyclase activity in morbidly obese and formerly morbidly obese humans, *Surgery*, 1990 Aug, 108(2):228-34.

Morimoto C. et al., Relationships between lipolysis induced by various lipolytic agents and hormone-sensitive lipase in rat fat cells, *J. Lipid. Res.*, 2001 Jan, 42(1):120-7.

Greenway F.L., Bray G.A., Regional fat loss from the thigh in obese women after adrenergic modulation, *Clin. Ther.*, 1987, 9(6):663-9.

Marians R.C. et al., Defining thyrotropin-dependent and -independent steps of thyroid hormone synthesis by using thyrotropin receptor-null mice, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002 Nov 26, 99(24):15776-81.

Leung A., Foster S., *Encyclopaedia of Common Natural Ingredients Used in Food, Drugs, and Cosmetics*, 2nd ed., New York, John Wiley & Sons, 1996, 293-4.

Gruenwald J., Brendler T., Jaenicke C. et al. (eds), *PDR for Herbal Medicines*, Montvale, NJ, Medical Economics, 1998, 1017-8.

Polysaturated fatty acid regulation of gene transcription: a molecular mechanism to improve the metabolic syndrome, *Journal of Nutrition*, 2001, 131:1129-1132.