

Il y a une dizaine d'années, la découverte de la leptine a suscité de grands espoirs comme remède naturel contre l'obésité. Malheureusement, l'excitation a cédé la place à la déception. Aujourd'hui, nous savons que de nombreuses personnes en surpoids ont une leptine élevée qui reste cependant inefficace à cause d'une insensibilité de ses propres récepteurs.

Bruno Lacroix

Diplômé de nutrition et micronutrition, université de Dijon

Ces cinq dernières années, des scientifiques ont démontré, à travers une pléthore d'études, qu'une mauvaise signalisation de la leptine est la cause de problèmes majeurs, incluant la résistance à l'insuline, l'hypertension, l'élévation du cholestérol, le syndrome métabolique, le diabète, les pathologies cardio-vasculaires, des troubles de la reproduction et de la thy-

roïde, les fibromyalgies, les cancers, ainsi que la diminution des fonctions cognitives. La résistance à la leptine joue aussi un rôle majeur dans le déclin du métabolisme lié à l'âge. (Ma X.H. et al., Aging is associated with resistance to effects of leptin on fat distribution and insulin action, *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 2002 Jun, 57(6):B225-31.)



L'inflammation chronique de faible intensité produite par les graisses corporelles serait responsable de cette leptino-résistance.

La leptine a pour mission d'envoyer au cerveau des signaux pour accélérer le métabolisme des graisses et supprimer les fringales. C'est une hormone puissante, produite par les cellules graisseuses, qui rétroagit avec de nombreuses autres hormones. Elle est essentielle à notre survie, notamment en cas de famine. Plus la résistance à la leptine augmente, plus les cellules de l'organisme conservent les graisses et plus ces graisses renforcent la résistance à la leptine. D'où l'apparition d'un véritable cercle vicieux.

L'excès de tissu adipeux qui survient avec l'âge augmente l'inflammation chronique de faible intensité et rend ainsi le cerveau moins apte à réagir à la demande de leptine. C'est le point de départ de toutes ces pathologies chroniques et, aussi, d'un vieillissement prématuré. L'idéal est de diminuer l'excès de graisse sous-cutanée et viscérale. Le plus efficace semble de suivre un régime. Cependant, 95 % du poids est souvent regagné. Pourquoi ? Principalement parce que la signalisation

de la leptine ne se fait plus. Trop, ou trop peu, de leptine est responsable de sa mauvaise signalisation. Le mauvais signal de la leptine active fortement l'appétit par le NPY (Neuropeptide Y) et c'est le point de départ du « régime yo-yo ». Retrouver une meilleure signalisation et une meilleure sensibilité à la leptine est le défi pour maintenir durablement son métabolisme et une composition corporelle optimale, synonymes de santé et d'esérance de vie.

SOMMAIRE

**Le lien entre santé et minceur :
une bonne signalisation de la leptine 2**

**Médecine basée sur les
cannabinoides :
interview du Dr Raphael Mechoulam 7**

***Cordyceps sinensis*,
de nombreux travaux montrent
son efficacité 11**

La grenade, le fruit des dieux 14

Nouvelles de la recherche 16

Le tissu adipeux : attention au surplus

Le tissu adipeux est un organe vivant, aussi actif et interactif que le cœur, les reins ou le foie. Le dépôt ou la combustion des graisses se régularise par la production de ses propres hormones, les adipocytokines, dans les cellules graisseuses.

De nombreuses cytokines sont produites par l'adipocyte : la leptine, l'adiponectine, le TNF-alpha, les interleukine 1 et 6, l'angiotensine. Elles peuvent augmenter ou diminuer l'appétit et le métabolisme, contrôlant ainsi le poids. La découverte des adipocytokines a

révolutionné notre compréhension des mécanismes de l'obésité. Le Pr Kennedy souligne : « L'obésité avec sarcopénie (accumulation de graisses intra-abdominales) est l'élément déterminant de la santé des personnes âgées. Une bonne composition corporelle a le potentiel de diminuer de nombreuses maladies. » (Kennedy R.L., Chokkalingham K., Srinivasan R., Obesity in the elderly: who should we be treating, and why, and how? *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 2004 Jan, 7(1):3-9.)

Le lien entre santé et minceur : une bonne signalisation de la leptine

L'hormone qui régule le métabolisme : la leptine

La leptine est une hormone régulatrice qui communique avec l'hypothalamus et donne essentiellement au corps le message « on/off » de l'utilisation du tissu adipeux comme énergie. La diminution calorique et celle du tissu adipeux réduisent la leptine, augmentant ainsi puissamment l'appétit par le NPY et réduisant le métabolisme de base et l'oxydation des graisses. L'organisme préserve ainsi son homéostasie.

Les effets durables d'une bonne signalisation de la leptine

- une perte de masse grasse ;
- une perte de poids ;
- une réduction de la prise alimentaire ;
- une diminution de la glycémie et de l'insulinémie ;
- une augmentation de la dépense énergétique ;
- une élévation de la température corporelle ;
- une augmentation de l'activité locomotrice.

En 1994, le Dr Jeffrey Friedman et son équipe de recherche de l'université Rockefeller de New York ont découvert que les cellules graisseuses de souris génétiquement obèses ne produisaient pas de leptine. Ils ont démontré que l'administration de leptine diminue leur appétit et stimule leur métabolisme. L'injection de leptine chez ces souris a rétabli un poids

corporel normal. Ils ont aussi montré que la leptine agit par un système de rétrocontrôle. En effet, quand on mange beaucoup et que l'on commence à prendre du poids, l'augmentation du tissu adipeux conduit à celle de la production de leptine qui supprime à son tour l'appétit et stimule la combustion des graisses, afin de maintenir un poids normal.

La leptino-résistance : « new kid on the block »

Chez les personnes chroniquement en surpoids, le problème vient du fait que l'action de la leptine est bloquée et qu'elle n'agit pas pour réduire l'appétit et stimuler l'oxydation des graisses. Les scientifiques appellent cet état « la résistance à la leptine ». L'excès de graisses corporelles est le résultat d'un manque d'activité physique, engendrant une perte de masse musculaire, d'une nourriture dénaturée par des ali-

ments toxiques contenant des sucres raffinés et des graisses trans, trop d'oméga-6, des pesticides et des herbicides.

Tous ces facteurs engendrent un excès de graisses et de substances toxiques dans les adipocytes. Les enzymes essentielles de l'énergie sont fatiguées. La réaction finale est une mauvaise adaptation catabolique des graisses adipocytaires menant à l'obésité et aux maladies chroniques. Notre sys-

tème régulateur d'utilisation des graisses basé sur la leptine devient inefficace.

D'autres adipocytokines jouent un rôle central dans le métabolisme des graisses ; l'adiponectine, sécrétée par nos adipocytes, diminue l'appétit et suscite la combustion des graisses. Les personnes en surpoids ne souffrent pas de résistance à l'adiponectine mais ont généralement une déficience.

Surpoids, leptine et inflammation

L'inflammation fait partie de la réponse protectrice du corps à une blessure ou une infection. Les Grecs antiques l'ont décrite comme un feu interne, les Romains par quatre caractéristiques : rougeur, chaleur, gonflement et douleur. Au début du XIX^e siècle, les scientifiques ont découvert que l'inflammation est produite par des leucocytes qui migrent de la circulation sanguine jusqu'à l'infection ou la blessure. Des recherches récentes montrent une inflammation microscopique des vaisseaux sanguins liée aux crises cardiaques. Bien que l'inflammation produise beaucoup de symptômes associés aux maladies ou aux blessures, elle semble nécessaire à la guérison.

Mais l'inflammation peut exister sans rougeur, chaleur, gonflement, douleurs ou autres symptômes et sans migration de leucocytes. De nombreuses substances médiatrices de l'inflammation endommagent nos cellules. Il existe aussi des « marqueurs » de l'inflammation. Parmi eux, la protéine C-réactive, ou CRP, a récemment retenu l'attention. Son élévation dans le sang, même modérée, est associée à l'obésité et au surpoids. Dans le tissu adipeux, les adipocytes représentent environ 30 % des cellules, le reste constitue le stroma. L'ARN messager de la leptine est lié à l'IMC, traduisant la leptino-résistance de la personne en surpoids. La production d'IL-6 est multipliée par 3 chez ces personnes et pro-

vient des cellules stromales comme le facteur nécrosant des tumeurs (TNF-alpha). Les conséquences de tous ces dérèglements sont en premier lieu un état inflammatoire chronique de faible intensité. Une étude récente montre son lien avec de nombreuses pathologies chroniques. En fait, la graisse corporelle est bien la cause de l'inflammation, par le fait même qu'elle sécrète des cytokines inflammatoires. La leptine en fait partie.

Les macrophages trouvés dans la graisse sont les producteurs principaux de médiateurs inflammatoires avec, le principal, le TNF-alpha. Un taux élevé de ce dernier est responsable de dégâts tissulaires, comme l'arthrite rhumatoïde ou d'autres maladies auto-immunes.

Le TNF bloque aussi l'action de l'insuline, créant de la résistance à l'insuline.

Les personnes en surpoids sont donc soumises à une inflammation chronique silencieuse engendrée par leur tissu adipeux qui rend le cerveau et l'organisme résis-

tants aux effets régulateurs de la leptine et d'autres hormones, y compris l'insuline et cortisol. Une dose excessive d'insuline et le cortisol empêche la perte de poids.



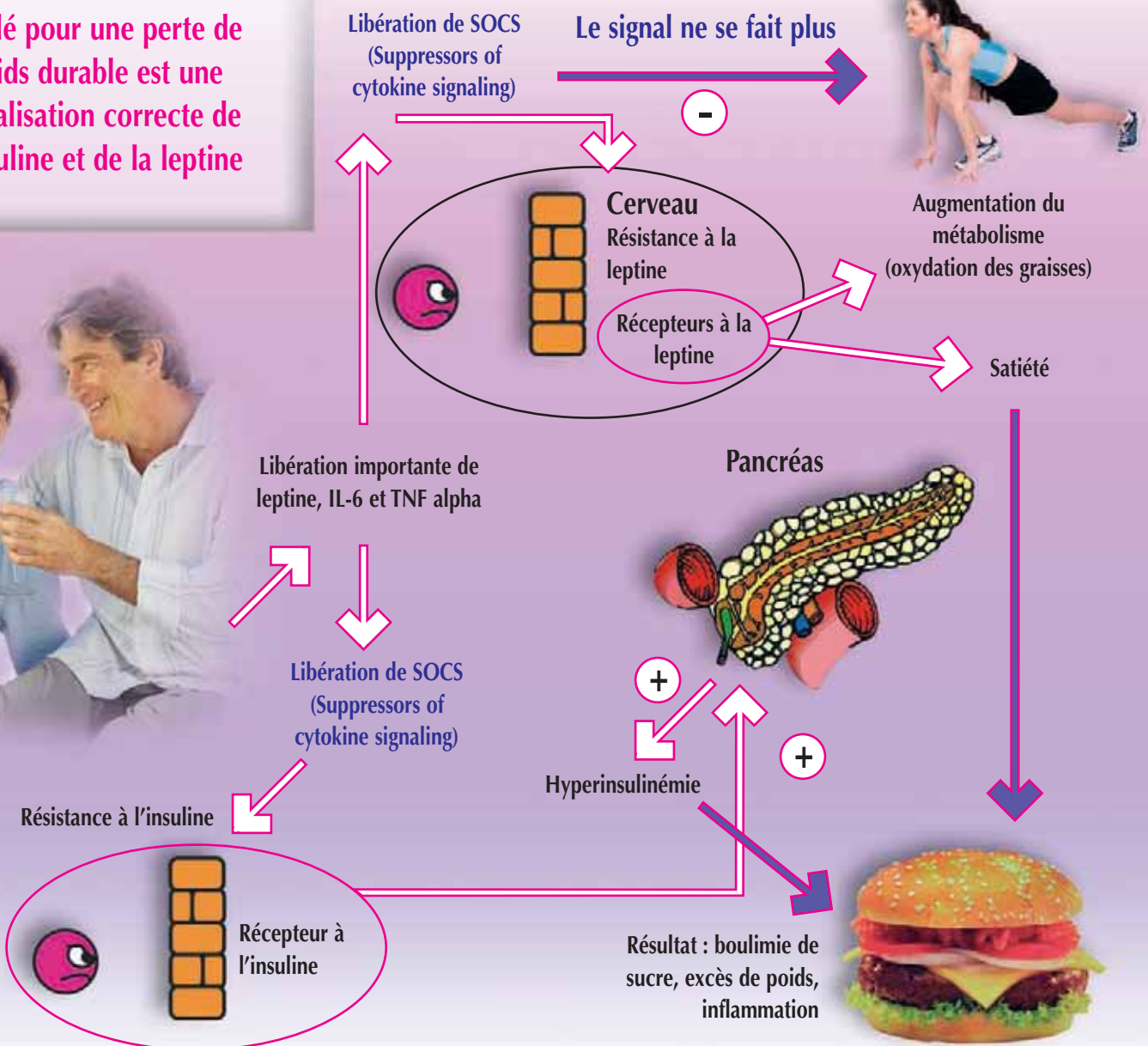
Comment l'inflammation cause-t-elle la résistance à la leptine ?

Le Dr Jeffrey Flier et ses collègues de la faculté de médecine de Harvard ont découvert qu'un groupe de molécules impliquées dans la réduction de l'inflammation augmente la résistance à la leptine. Ce sont les SOCS-1 et SOCS-3 (suppressors of cytokine signaling) qui sont libérées à la suite d'une inflammation engendrée par des cytokines provenant du tissu adipeux. Ils interfèrent avec les récepteurs de la leptine dans le cerveau, les muscles et autres organes. L'augmentation du SOCS-3 est

responsable d'une diminution du métabolisme de base et d'une augmentation de la prise alimentaire. Le taux élevé de leptine, qu'il soit dû à l'âge ou à l'excès de tissu adipeux, mène à une leptino-résistance, qui contribue fortement à l'apparition de l'obésité, de toutes les maladies métaboliques associées, de l'insulinorésistance. En cas de résistance à la leptine, seulement 10 % de celle-ci sont efficaces. (Voegeling S., Regulation of free and bound leptin and soluble leptin recep-

tors during inflammation in mice, *Cytokine*, 2001 Apr 21, 14(2):97-103.) L'étude de la signalisation cellulaire de la leptine au niveau de l'hypothalamus révèle que la résistance à la leptine induite par l'excès de graisses corporelles altère aussi la signalisation de l'insuline au niveau central et hépatique. L'excès de sucre d'un régime est un facteur essentiel de développement d'une hyperinsulinémie, d'une leptino-résistance et, par conséquent, d'un risque d'obésité.

La clé pour une perte de poids durable est une signalisation correcte de l'insuline et de la leptine



Quand l'inflammation diminue, les niveaux de SOCS baissent.

De nombreux scientifiques démontrent que les personnes en surpoids ayant conjointement une inflammation chronique ont des taux élevés de SOCS afin de diminuer les effets de l'inflammation. Les études faites à Harvard traitent des molécules SOCS trouvées dans l'hypothalamus – qui a la taille d'une noix –, qui règlent l'humeur, la soif et la faim. Elles montrent que ces molécules interrompent le message de la leptine et qu'elles sont la cause principale de la résistance à la leptine dans le cerveau. Une autre équipe de recherche du Diabetes Center de Harvard a montré que ces mêmes molécules SOCS-1 et SOCS-3 entravent la sensibilité à l'insuline.

Les personnes en surpoids chronique doivent avant tout contrôler cette inflammation. Aucun médicament ne viendra à bout de ce problème. L'aspirine ou les anti-inflammatoires n'agissent pas sur ce type d'inflammation. Le secret est avant tout l'alimentation et la micronutrition.

Comment améliorer sa signalisation à la leptine

La suralimentation, manger la nuit, grignoter entre les repas, le manque d'exercice, le stress ayant pour conséquence l'excès de graisses viscérales sont responsables d'une inflammation. Tout ceci amène une mauvaise signalisation à la leptine. Les solutions radicales employées par beaucoup, tels les régimes trop bas en calories, s'avèrent inefficaces à long terme. En effet, un tel régime ou un jeûne diminuent le transport de la leptine dans le cerveau de 50 % en seulement 2 jours, puis de 75 % à 90 % après 3 à 4 jours et, enfin, de façon



indéfectable en 5 jours. (Kastin A.J., Akerstrom V., Fasting, but not adrenalectomy, reduces transport of leptin into the brain, *Peptides*, 2000 May, 21(5):679-8.) Le mauvais signal de la leptine dû à la restriction alimentaire va activer puissamment l'appétit par le NPY tout en diminuant le métabolisme de base et la thyroïde. Ceci est le point de départ du « régime yo-yo ». Il s'agit ici d'une démonstration expérimentale de l'hypothèse du « gène d'épargne » (ou thrifty genotype de Neel). L'apport illimité de nourriture entraîne rapi-

dement une paralysie de l'adipostat et une insulino-résistance. Le transport de la leptine circulante vers l'hypothalamus étant altéré, il est important d'agir en amont en diminuant coûte que coûte l'inflammation silencieuse. Une alimentation paléolithique à tendance crétoise, les exercices d'endurance, une supplémentation riche en oméga-3, antioxydants sont indispensables pour améliorer sa signalisation à la leptine. La composition corporelle, l'énergie, la santé et l'espérance de vie s'en trouveront améliorées.

En quelques semaines (environ 3 à 16 semaines), selon l'excès de poids, en suivant les recommandations du tableau ci-dessous, on perd durablement l'excédent de gras, et on améliore pratiquement tous les paramètres favorables à la santé.

Facteurs améliorant la signalisation à la leptine	Mécanismes	Commentaires	Études
Alimentation paléocrétoise (avec antioxydants, vitamines, minéraux, catéchines, polyphénols et flavonoïdes contre l'inflammation) Éviction des sucres et graisses <i>trans</i>	<ul style="list-style-type: none"> ■■■ sensibilité récepteurs leptine et insuline • catabolisme des graisses adipocytaires 	Ce type d'alimentation diminue la charge glycémique, la prise d'antioxydants sensibilise les récepteurs à l'insuline et la leptine.	Banks W.A., Triglycerides induce leptin resistance at the blood-brain barrier, <i>Diabetes</i> , 2004 May, 53(5):1253-60.
Exercice physique	<ul style="list-style-type: none"> ■■■ sensibilité récepteurs leptine et insuline • catabolisme des graisses adipocytaires 	Un peu d'exercice semble indispensable afin de restaurer la sensibilité à la leptine et insuline.	Park S., Jang J.S., Exercise Enhances Insulin and Leptin Signaling in the Cerebral Cortex and Hypothalamus during Dexamethasone-Induced Stress in Diabetic Rats, <i>Neuroendocrinology</i> , 2005, 82(5-6):282-93, 2006 May 4.
Oméga-3 (EPA)	<ul style="list-style-type: none"> ■■■ sensibilité récepteurs leptine et insuline ■■■ de 90 % du TNF et IL-6 	De 3 à 6 g d'huile de poisson, indispensable pour améliorer sa composition corporelle. Diminue aussi l'inflammation et la production de SOCS-3.	James M.J., Gibson R.A., Cleland L.G., Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production, <i>Am. J. Clin. Nutr.</i> , 2000 Jan, 71(1 Suppl):343S-8S. Ukropec J., Nutrient sensing, leptin and insulin action, <i>Arch. Physiol. Biochem.</i> , 2001 Feb, 109(1):38-5.
CLA (acide linoléique conjugué)	<ul style="list-style-type: none"> ■■■ 42 % production de leptine par les adipocytes ■■■ TNF 	Une prise d'environ 4 g par jour diminue l'excès de leptine produit par les adipocytes dans le syndrome métabolique.	Kang K., Pariza M.W., Trans-10, cis-12-Conjugated linoleic acid reduces leptin secretion from 3T3-L1 adipocytes, <i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i> , 2001 Sep 21, 287(2):377-82.
GLA (acide gamma-linoléique)	<ul style="list-style-type: none"> ■■■ résistance de la leptine dans le cerveau 	Anti-inflammatoire, effet synergique avec les oméga-3. Prendre au minimum 250 mg de GLA.	Dietary supplementation with gamma-linolenic acid or fish oil decreases T lymphocyte proliferation in healthy older humans, <i>J. Nutr.</i> , 2001 Jul, 131(7):1918-27.
ALCAR (acétylcarnitine)	<ul style="list-style-type: none"> ■■■ 60 % du TNF et IL-6 en 4 semaines 	1 g d'ALCAR permet, en deux semaines, d'améliorer la signalisation de la leptine dans le cerveau.	Iossa S., Acetyl-L-carnitine supplementation differently influences nutrient partitioning, serum leptin concentration and skeletal muscle mitochondrial respiration in young and old rats, <i>J. Nutr.</i> , 2002 Apr, 132(4):636-42.
Rhodiola	<ul style="list-style-type: none"> ■■■ cortisol ■■■ sensibilité récepteurs leptine et insuline 	La baisse de cortisol améliore indirectement la sensibilité à la leptine et de l'insuline. Entre 300 à 900 mg de rhodiola.	Zakrzewska et al., Glucocorticoids as Counterregulatory Hormones of Leptin, <i>Diabetes</i> , 1997, 46:717-719.

Cette stratégie améliore pratiquement tous les facteurs métaboliques. Un check-up permet de vérifier si vous trouvez dans les valeurs optimales.

Conclusion

Une bonne signalisation de la leptine réduit la graisse intracellulaire, stimule le métabolisme de base ainsi que celui de la thyroïde, sensibilise les récepteurs à l'insuline et améliore le profil neuroendocrinien. Malheureusement,

avec l'âge, le surpoids et l'inflammation, l'organisme répond par la leptino-résistance. Un cercle vicieux s'installe ; pour venir à bout de cette physiologie inadaptée, il faudra agir de façon multiple avec l'éradication d'aliments

inappropriés et par une hygiène de vie performante, comprenant une alimentation adéquate, de l'exercice et enfin des suppléments naturels permettant d'agir vite, efficacement et de façon saine. ■