



L2 - UE8 - Nutrition - 2016

# Aspects biochimiques de l'obésité

Caroline Schmitt

# PLAN

I - Définition de l'obésité

II - Données épidémiologiques

III - Facteurs impliqués dans l'obésité

IV - Complications liées à l'obésité

V - Rôles du tissu adipeux

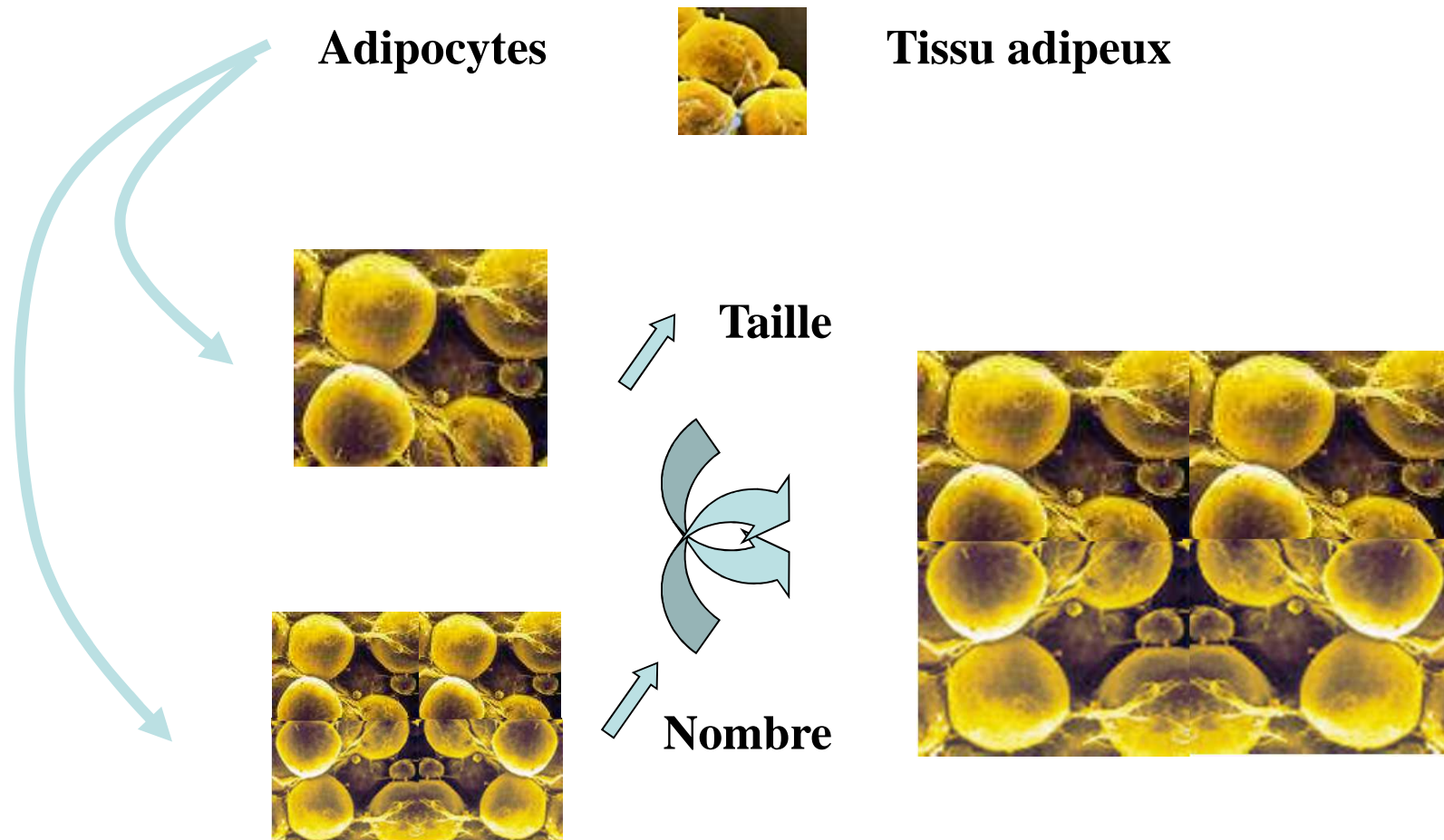
VI - Traitements de l'obésité

# I. Définition de l'obésité

# Définition de l'obésité (OMS)

« Accumulation anormale ou excessive de graisse dans les tissus adipeux pouvant engendrer des problèmes de santé »

## Comment?



# L'obésité présente une hétérogénéité selon le sexe



## Obésité de type **androïde**

tissu adipeux **profond** particulièrement abdominal



## Obésité de type **gynoïde**

tissu adipeux **sous-cutané** (culotte de cheval)

**Le tissu adipeux profond lipolyse plus que le tissu sous-cutané  
→ il libère plus d'AG dans la circulation**

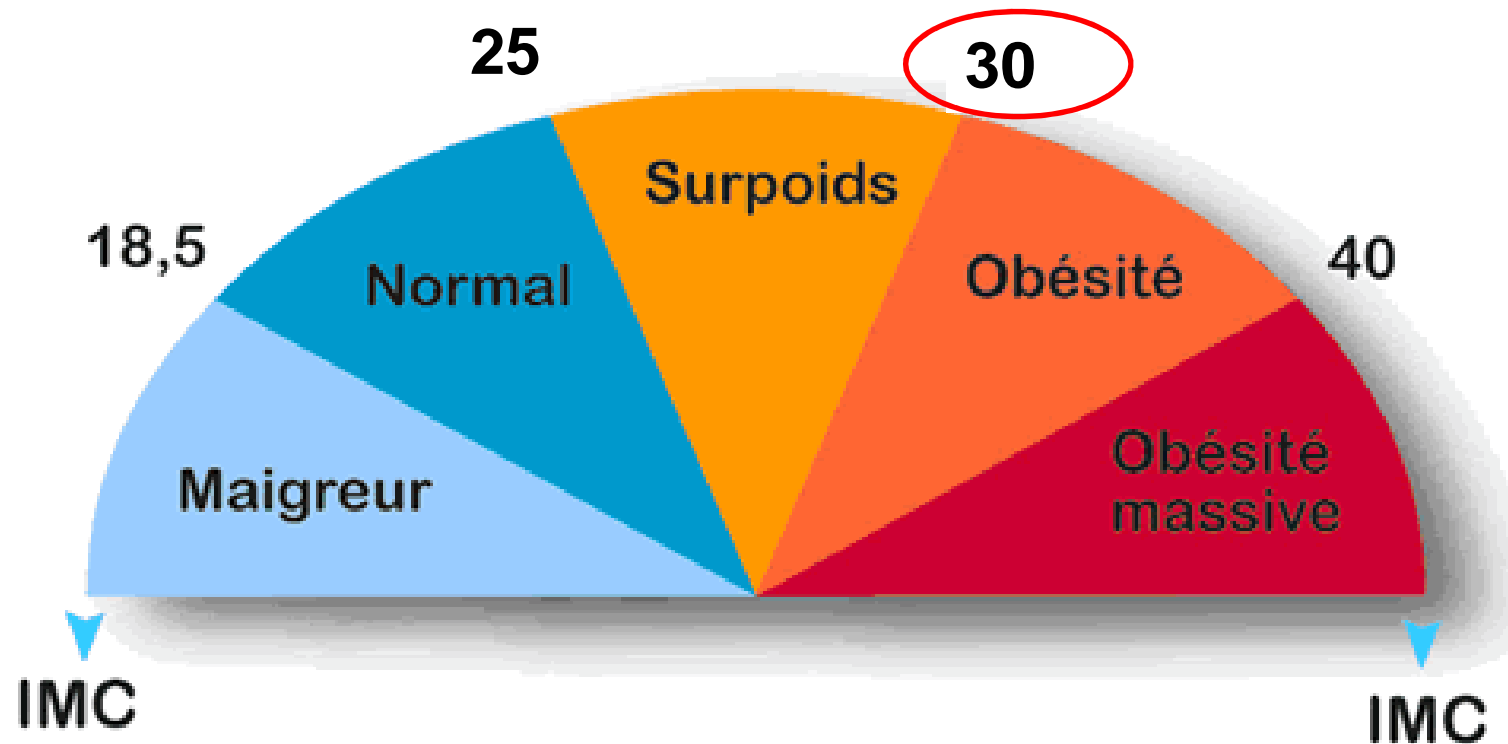


**L'obésité de type androïde est plus facilement associée au diabète  
et impliquée dans le syndrome métabolique**

# Mesure de l'obésité

$$IMC = \frac{\text{Poids (Kg)}}{\text{Taille}^2 \text{ (m)}}$$

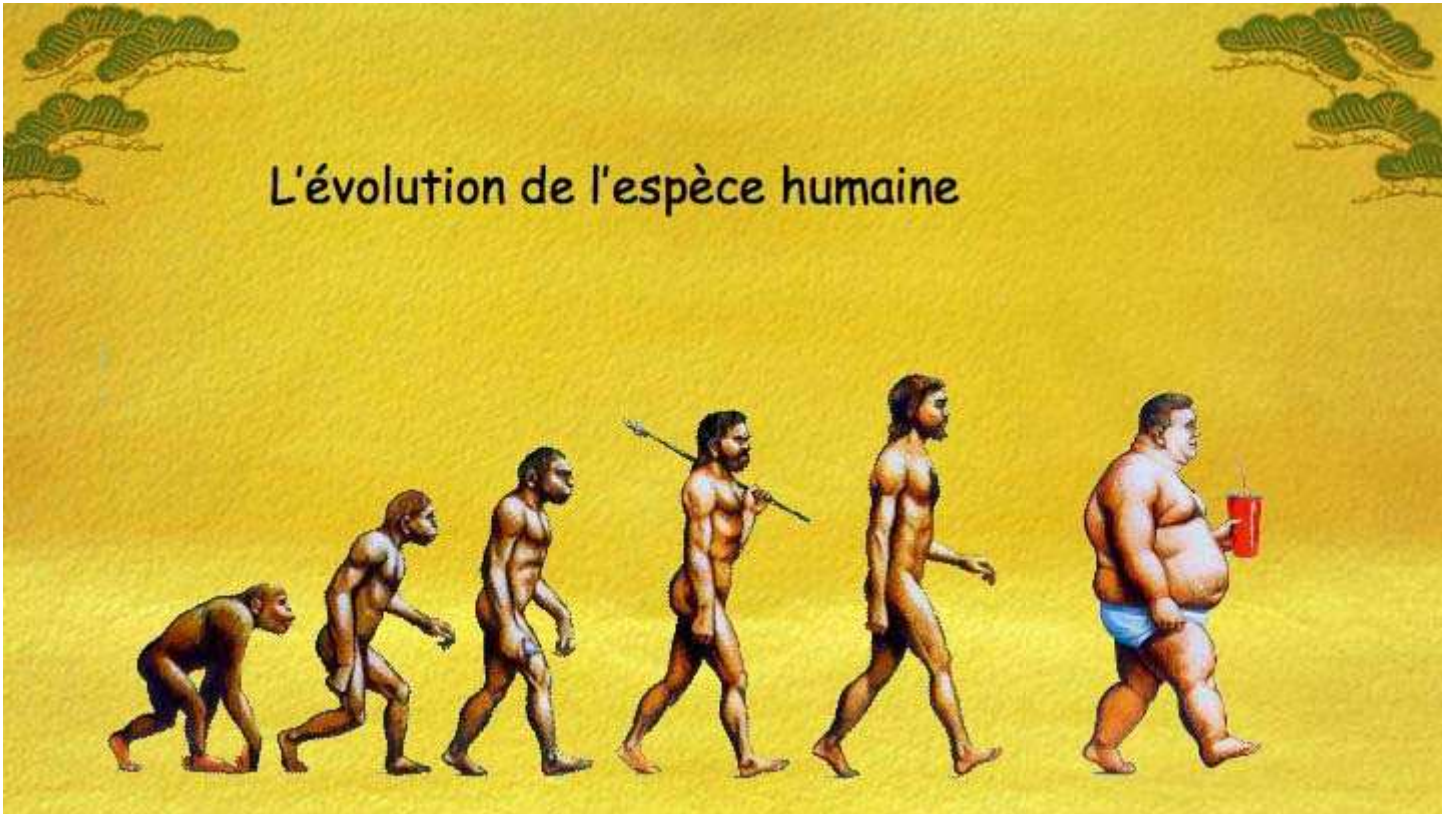
Indice de masse corporelle  
= Body mass index (BMI)



+ mesure du tour de taille pour évaluer le type d'obésité

## II - Données épidémiologiques

## L'évolution de l'espèce humaine

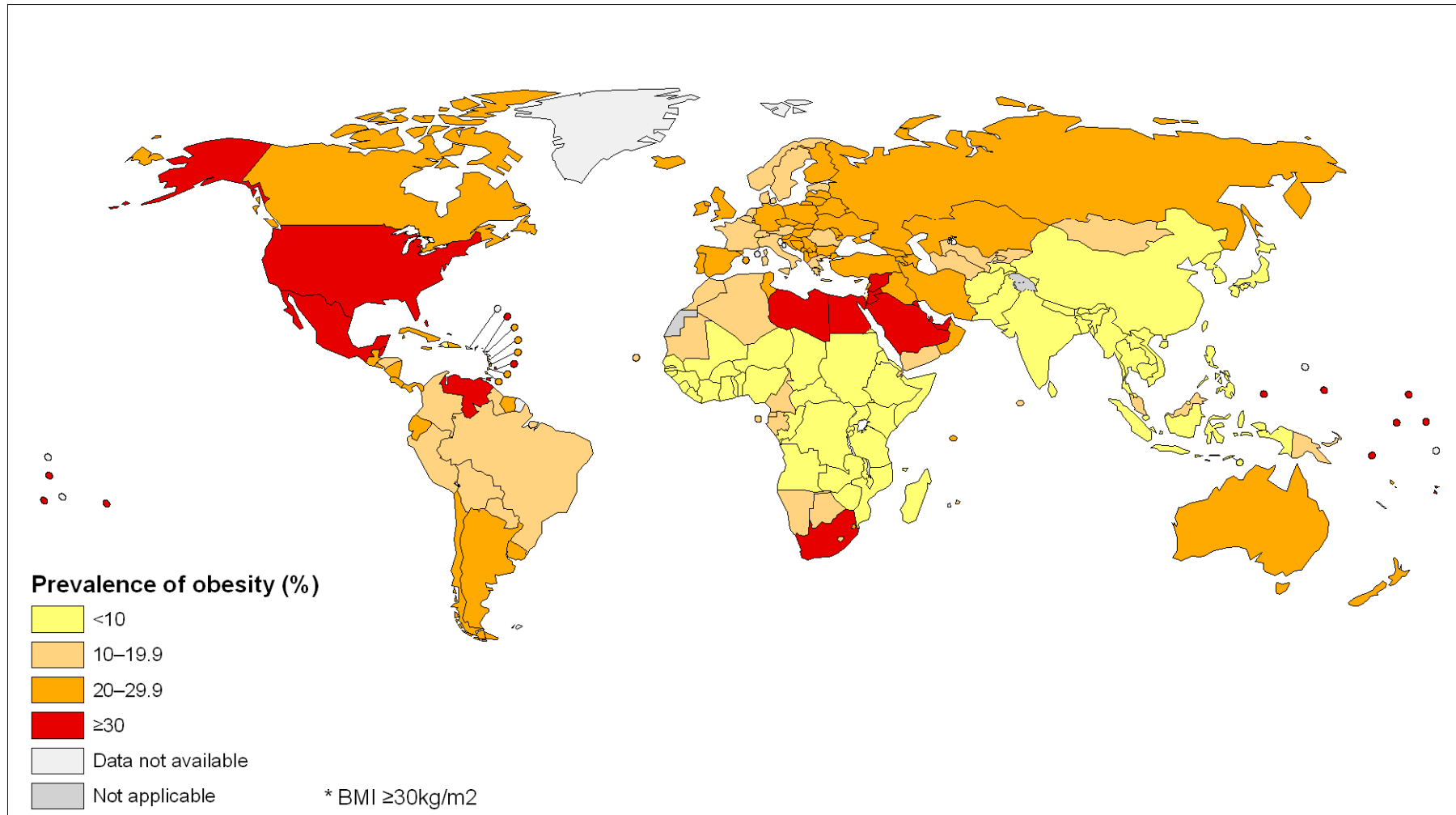


est préoccupante...



# La prévalence de l'obésité est en constante augmentation dans le monde

Prevalence of obesity\*, ages 20+, age standardized  
Both sexes, 2008



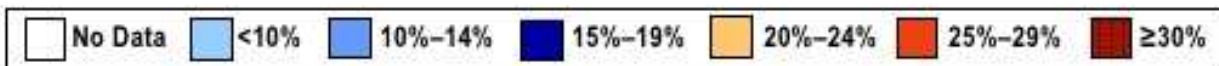
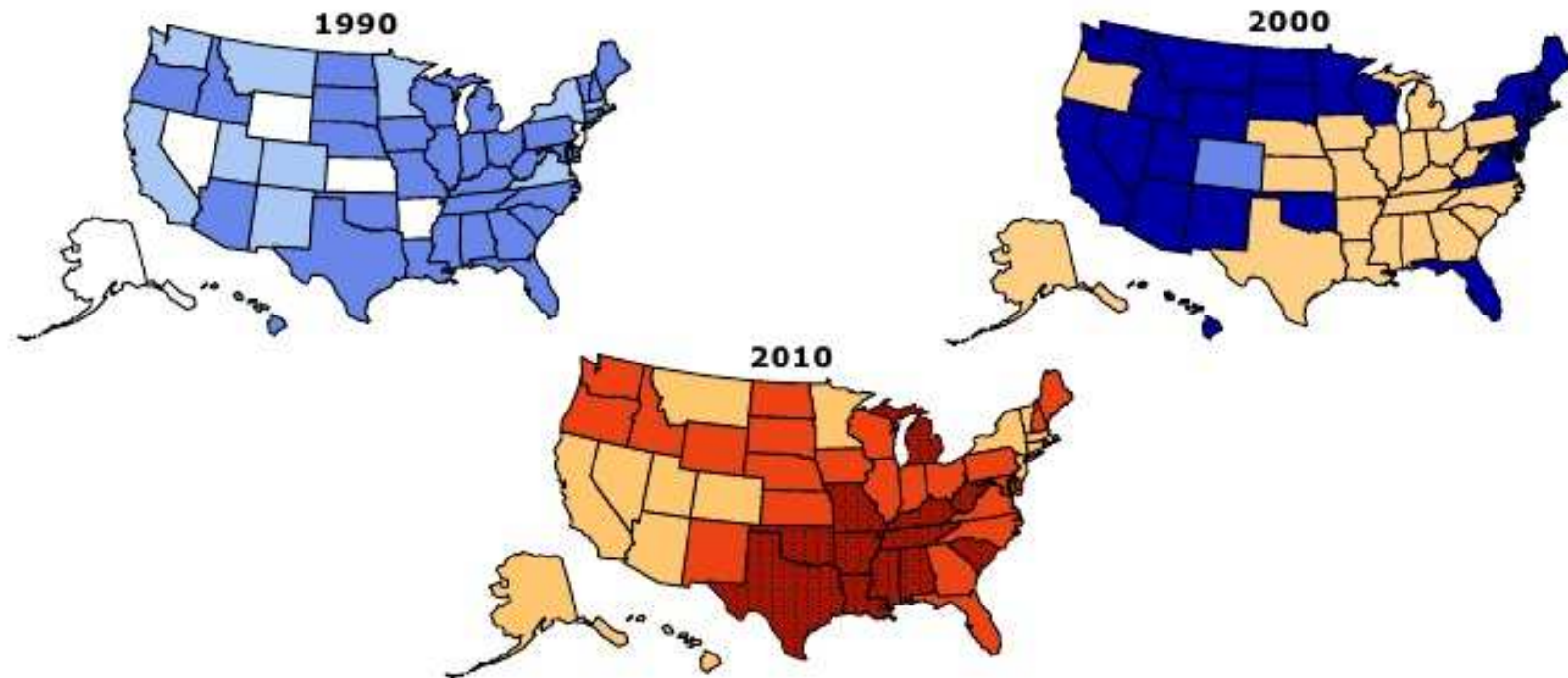
The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization  
Map Production: Public Health Information  
and Geographic Information Systems (GIS)  
World Health Organization



© WHO 2011. All rights reserved.

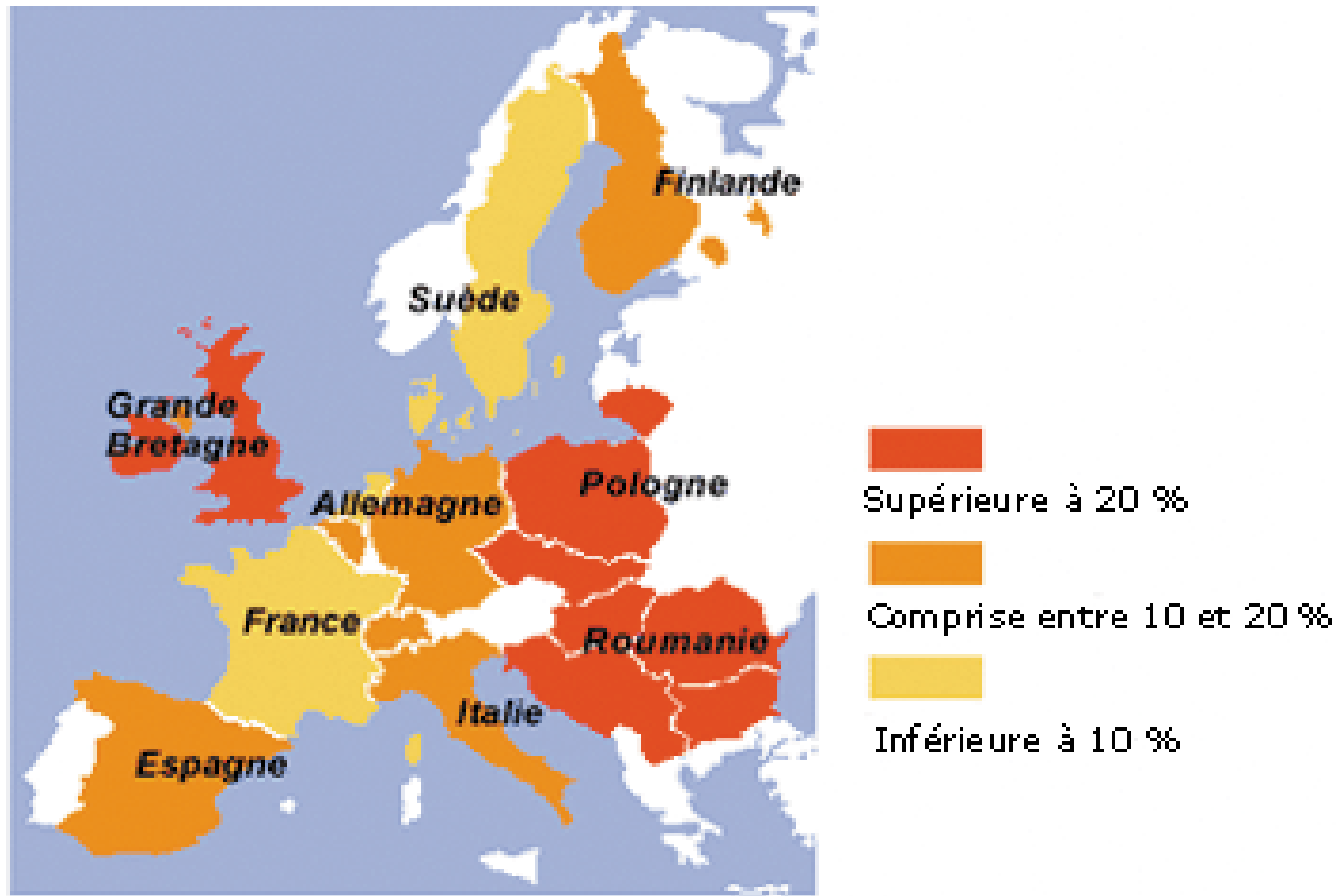
# Prévalence de l'obésité chez les adultes aux Etats-Unis



Source: Behavioral Risk Factor Surveillance System, CDC.

**Le % d'obèses a augmenté dans tous les états des USA**

# La prévalence de l'obésité en Europe

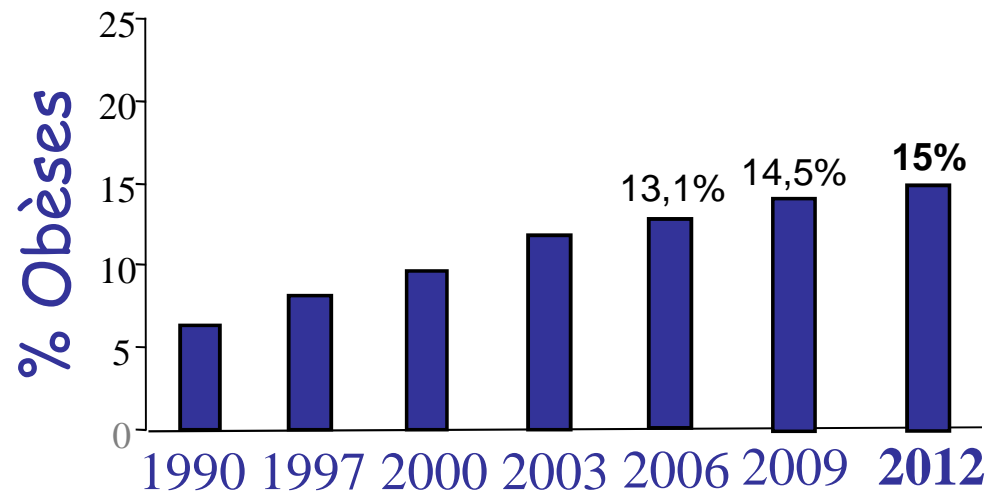


2006

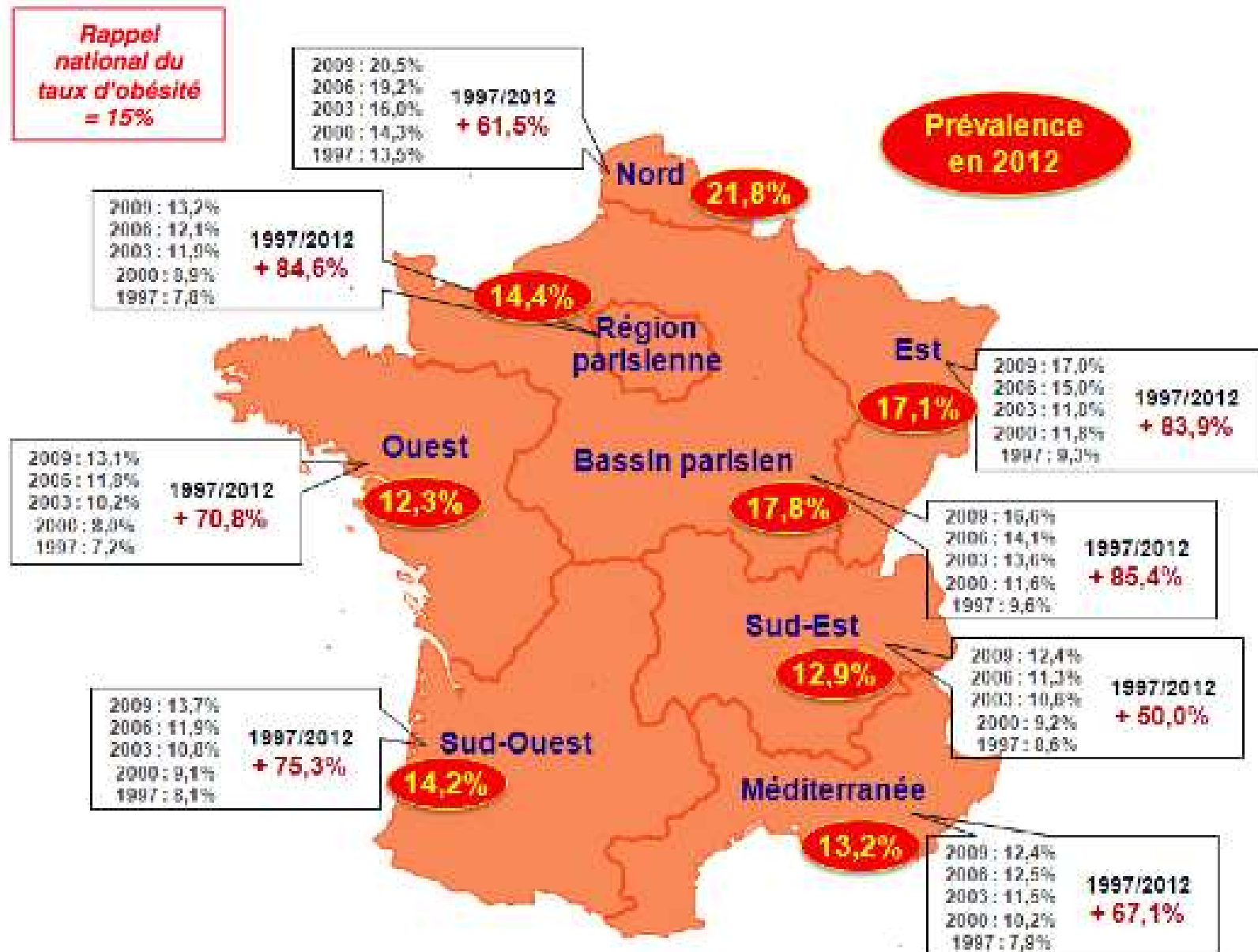
# La prévalence de l'obésité en France

Résultats de l'étude Obépi 2012  
INSERM / Roche - sur 25 000 adultes

En 2012, 32% des Français adultes sont en surpoids  
et 15% présentent une obésité (IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>)



Augmentation modeste de la prévalence de l'obésité entre 2009  
et 2012 → ralentissement significatif de la progression

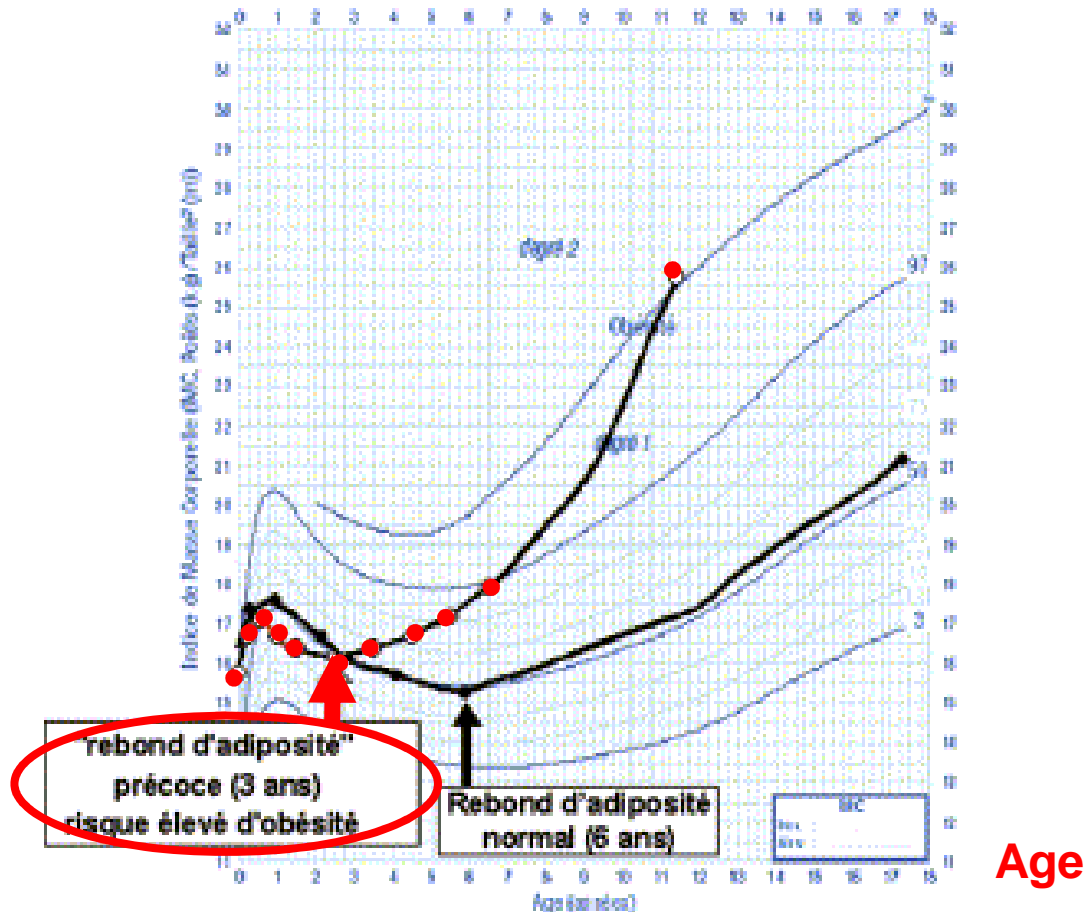


Prévalence de l'obésité par région et son évolution depuis 1997

# Obésité infantile

## Courbe de corpulence

$$\text{IMC} = \text{Poids} / \text{Taille}^2$$

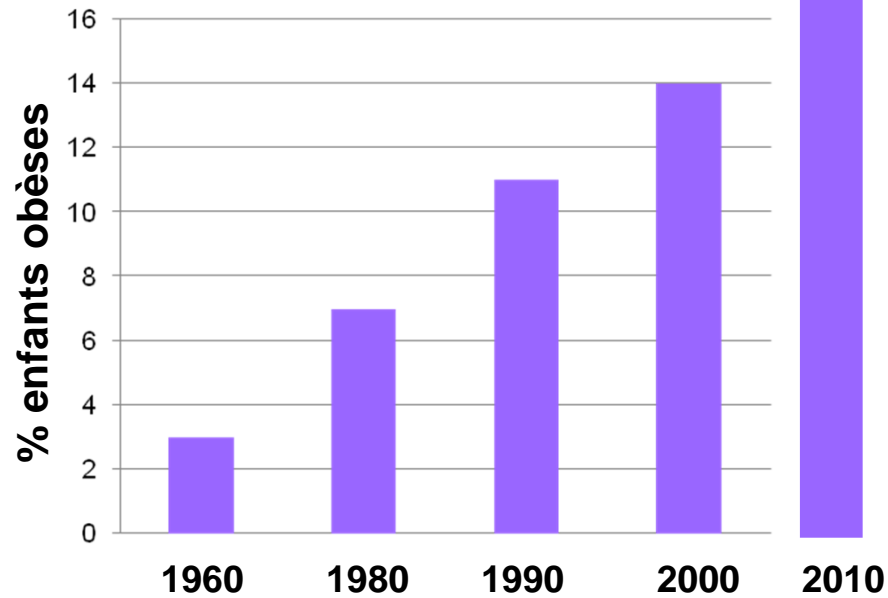


# Obésité infantile

En France, un enfant sur 6 est touché par l'obésité

Deux tiers des enfants obèses le resteront à l'âge adulte

## Evolution de l'obésité infantile en France



### **III. Facteurs impliqués dans l'obésité**



Chez l'homme, l'obésité résulte de la conjonction de divers facteurs :

Sociaux

Environnementaux

Génétiques & Epigénétiques

# Facteurs sociaux

- En Mauritanie, l'obésité est un « *canon de la beauté féminine* » :  
concerne les populations aisées (signe de réussite et de richesse)
  
- Dans les pays émergents :  
fréquence obésité +++ dans les catégories socialement aisées
  
- Dans les pays développés (particulièrement Europe et USA) :  
fréquence obésité +++ dans les catégories socialement moins élevées

# Facteurs environnementaux

Importante influence des **habitudes alimentaires** régionales et familiales

Importante influence de l'**équilibre** entre :

- Apport calorique quotidien (alimentation)
- Dépenses énergétiques (sédentarité)



**Homme: 2500-3000 Kcal/j**  
**Femme: 1800-2000 Kcal/j**

**L'excès calorique s'accumule sous forme de graisses  
dans le tissu adipeux**

# Facteurs environnementaux

## Rôle de la flore intestinale = microbiote intestinale

- Le Chatelier *et al.* Nature, 2013
- Cotillard *et al.* Nature, 2013



Déficit en bactéries intestinales (appauvrissement de la diversité) → risque accru de développer des complications liées à l'obésité (diabète de type 2, complications cardiovasculaires...).

Des espèces bactériennes pourraient avoir un rôle protecteur contre la prise de poids.

Un régime alimentaire permet d'enrichir le microbiote.

Cependant, l'inflammation chronique n'a pu être corrigée.

**Applications** : complications liées à l'obésité pourraient être corrigés, ou encore mieux prévenus, par la détection précoce de l'altération du microbiote et grâce à des recommandations nutritionnelles adaptées.

## Facteurs génétiques

- Part héréditaire mal connue (15 à 40%)  
*Certains groupes ethniques (Indiens Navajo) ont un % d'obèses élevé (40%)*
- L'obésité parentale est un facteur de risque
- Plusieurs gènes vraisemblablement impliqués
- Interactions entre facteurs génétiques et environnementaux?

# The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1990, by the Massachusetts Medical Society

Volume 322

MAY 24, 1990

Number 21

## THE RESPONSE TO LONG-TERM OVERFEEDING IN IDENTICAL TWINS

CLAUDE BOUGHARD, PH.D., ANGELO TREMBLAY, PH.D., JEAN-PIERRE DESPRÉS, PH.D., ANDRÉ NADEAU, M.D.,  
PAUL J. LUPIEN, M.D., PH.D., GERMAIN THÉRIAULT, M.D., JEAN DUSSAULT, M.D., SITAL MOORJANI, PH.D.,  
SYLVIE PINAULT, M.D., AND GUY FOURNIER, B.Sc.

### Etude canadienne

12 paires de jumeaux monozygotes masculins

Suralimentation de +1000 kcal / j pendant 100 jours

### Résultats :

- Prise de poids et de masse grasse :  
similaires entre jumeaux (corrélation intra-paire)
- Gain de poids moyen = 8,1 kg (4,3 – 13,3 kg)

→ 1/ facteurs génétiques impliqués

2/ interaction gènes - environnement (nutrition)

# Obésités monogéniques chez l'homme

Obésités généralement très sévères, début dès l'enfance

**1<sup>ère</sup> obésité monogénique décrite :**

**Absence de leptine**

**2 cousins** (famille consanguine)

*Montague et al. Nature, 1997*

Rare

Récessif

Obésité massive, précoce, hyperphagie, hypogonadisme, déficit immunitaire

**Traitement** : injection de leptine

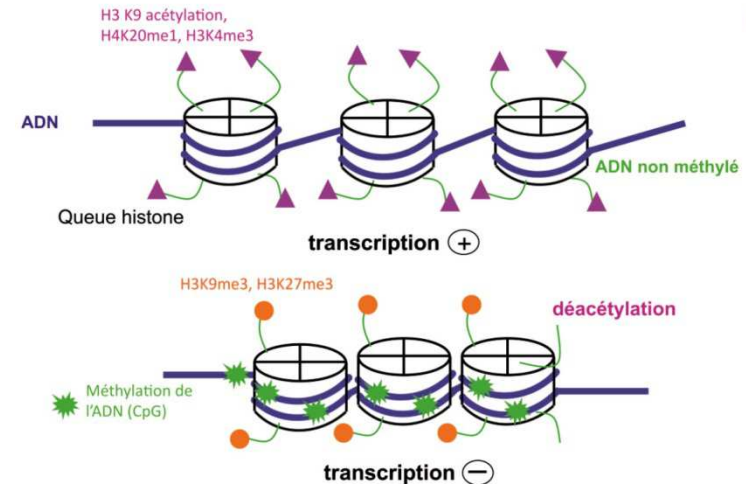
<b>Gène</b>	<b>Fonction du gène</b>	<b>Principales caractéristiques cliniques supplémentaires</b>
<i>LEP</i>	Leptine, hormone de la satiété produite par les adipocytes	Hypogonadisme, altération fonction immunitaire
<i>LEPR</i>	Récepteur de la leptine	Hypogonadisme
<i>POMC</i>	Pro-opiomélanocortine,	Peau très claire et cheveux roux, déficit isolé en ACTH
<i>PCSK1</i>	Proconvertase 1. Maturation de propeptides dont la POMC	Hypogonadisme
<i>MC4R</i>	Récepteur hypothalamique aux mélanocortines de type 4	Croissance accélérée, haute taille
<i>SIM1</i>	Facteur de transcription nécessaire au développement de l'hypothalamus	Retards de développement

..!..



# Facteurs épigénétiques

## Programmation foetale *in utero*



Carence ou suralimentation de la mère

→ répercussions sur le métabolisme de l'enfant par modification de l'expression des gènes par des mécanismes d'empreinte parentale.

Empreinte : méthylation de l'ADN : module le niveau de transcription des gènes (sans modification de la séquence d'ADN).

Ex : fœtus qui a dû s'adapter à un milieu de malnutrition, va acquérir un épigénotype « économe ». Risque accru de développer une obésité plus tard si alimentation abondante.

Modifications de méthylation pouvant être transmises à la descendance.

## **IV. Complications liées à l'obésité**



**Problèmes  
mécaniques**  
=  
**Difficultés pour se  
déplacer**

**Problèmes esthétiques et  
psychologiques**  
  
**Risques accrus de cancers  
Altération de la reproduction**

**Problèmes  
métaboliques**  
  
=  
**Diabète II**  
**Hypertension**  
**Dyslipidémie**  
**Athérosclérose**  
**↘ Fibrinolyse**  
**Inflammation  
chronique**

# Définition du syndrome métabolique

Définition complexe et évolutive :

**Obésité viscérale**

**En association avec au moins  
2 facteurs de risque suivants :**

- Insulino-résistance (diabète de type II)
- Hypertension artérielle
- Hypertriglycéridémie et HDL-cholestérol bas



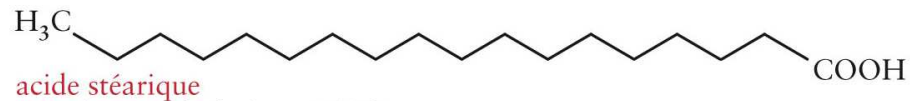
Complications cardio-vasculaires +++

## V. Rôles du tissu adipeux

# 1. Rôle énergétique du tissu adipeux

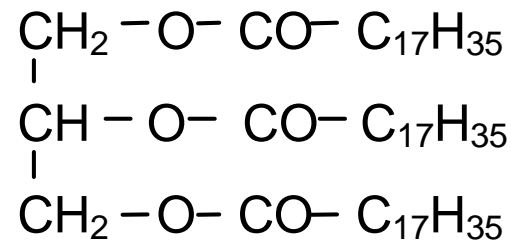
## Le tissu adipeux

Capacité +++ à stocker les **acides gras**  
(et également à les synthétiser : lipogénèse)

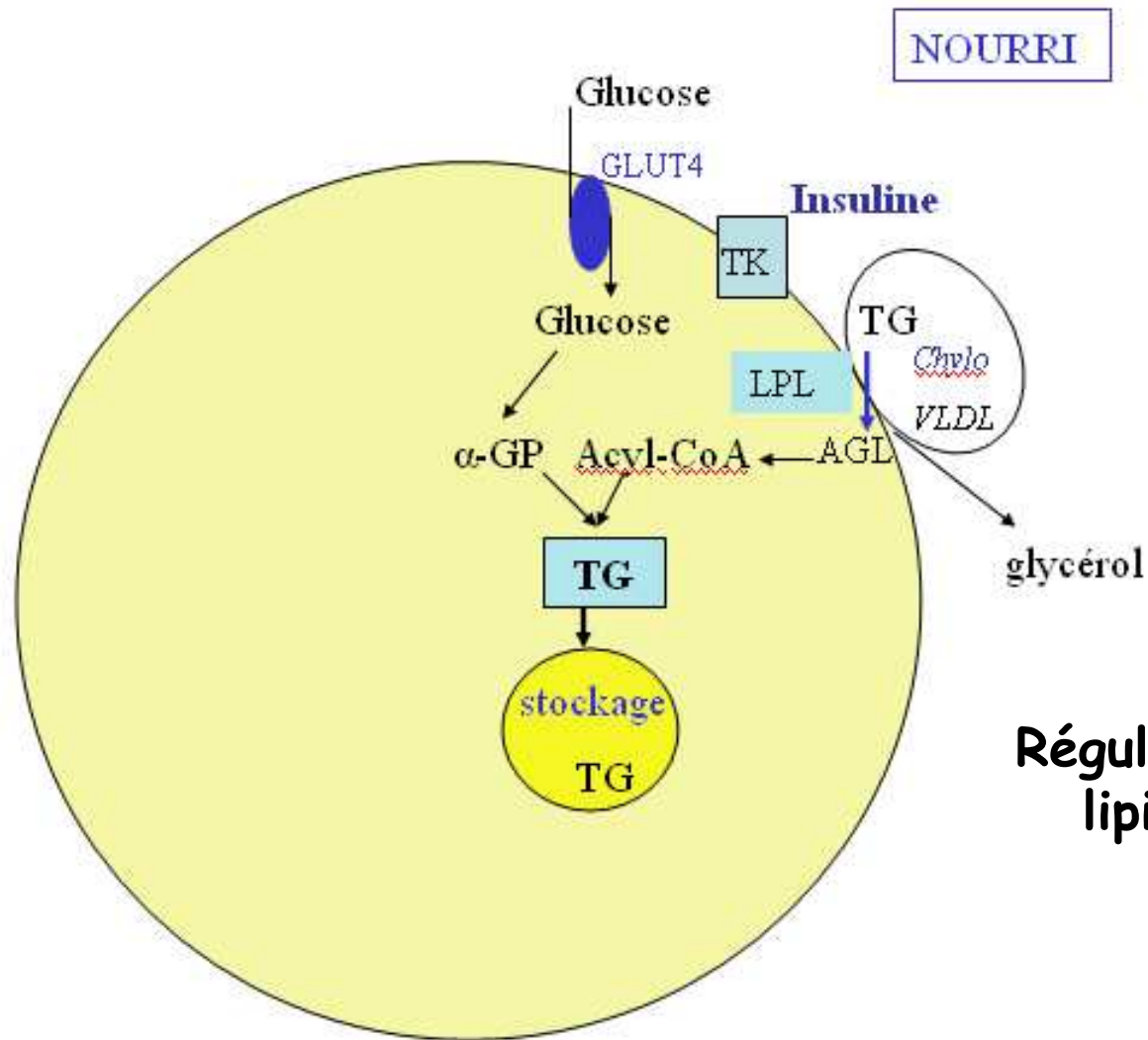


AG stockés sous forme de **triglycérides**

Les triglycérides du tissu adipeux  
= **principale réserve énergétique de l'organisme**



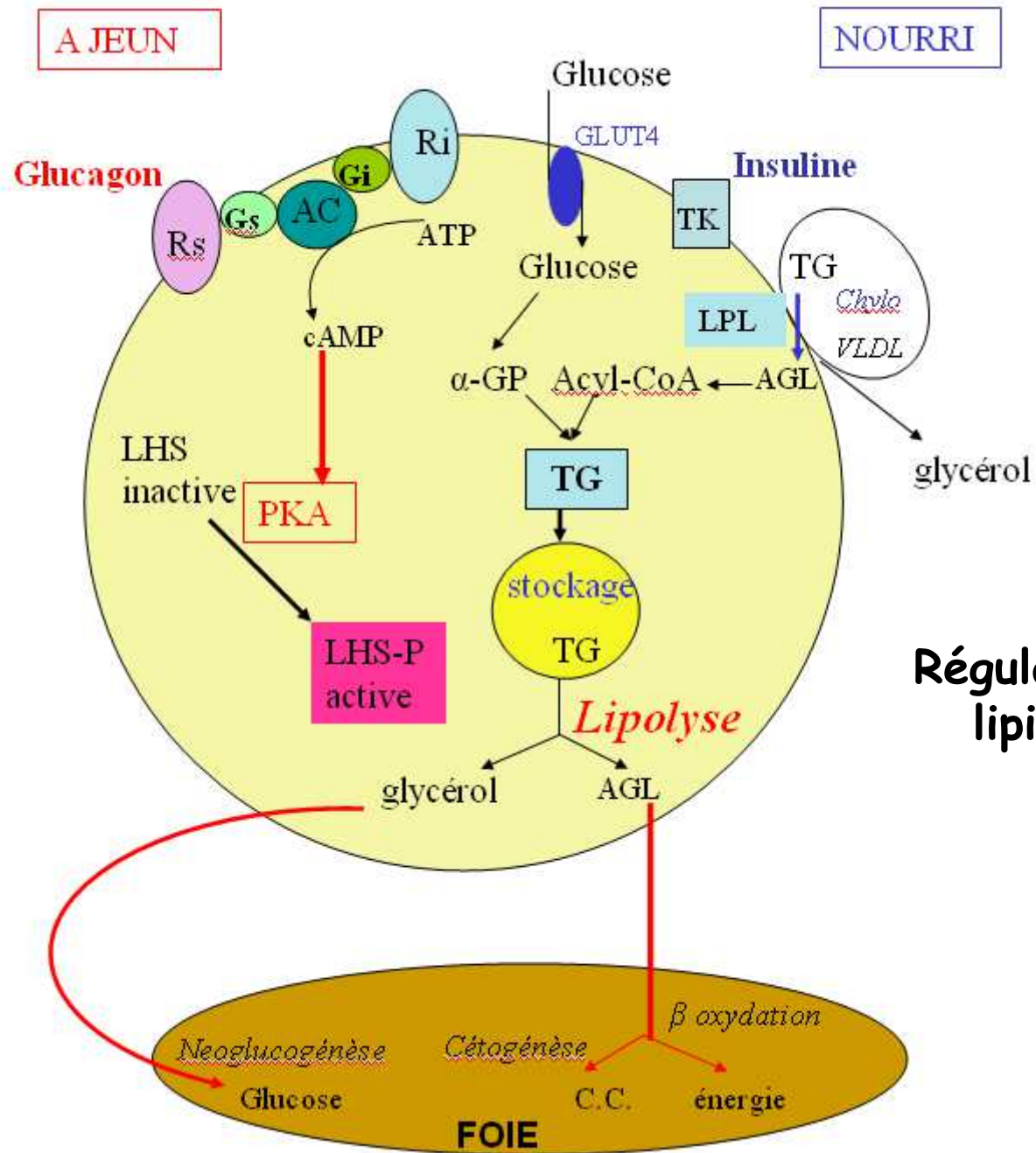
tristéarine



## Régulation du métabolisme lipidique adipocytaire

- $\alpha$ GP :  $\alpha$  glycérol phosphate
- AGL : acide gras libre
- LPL : lipoprotéine lipase
- TG : triglycérides



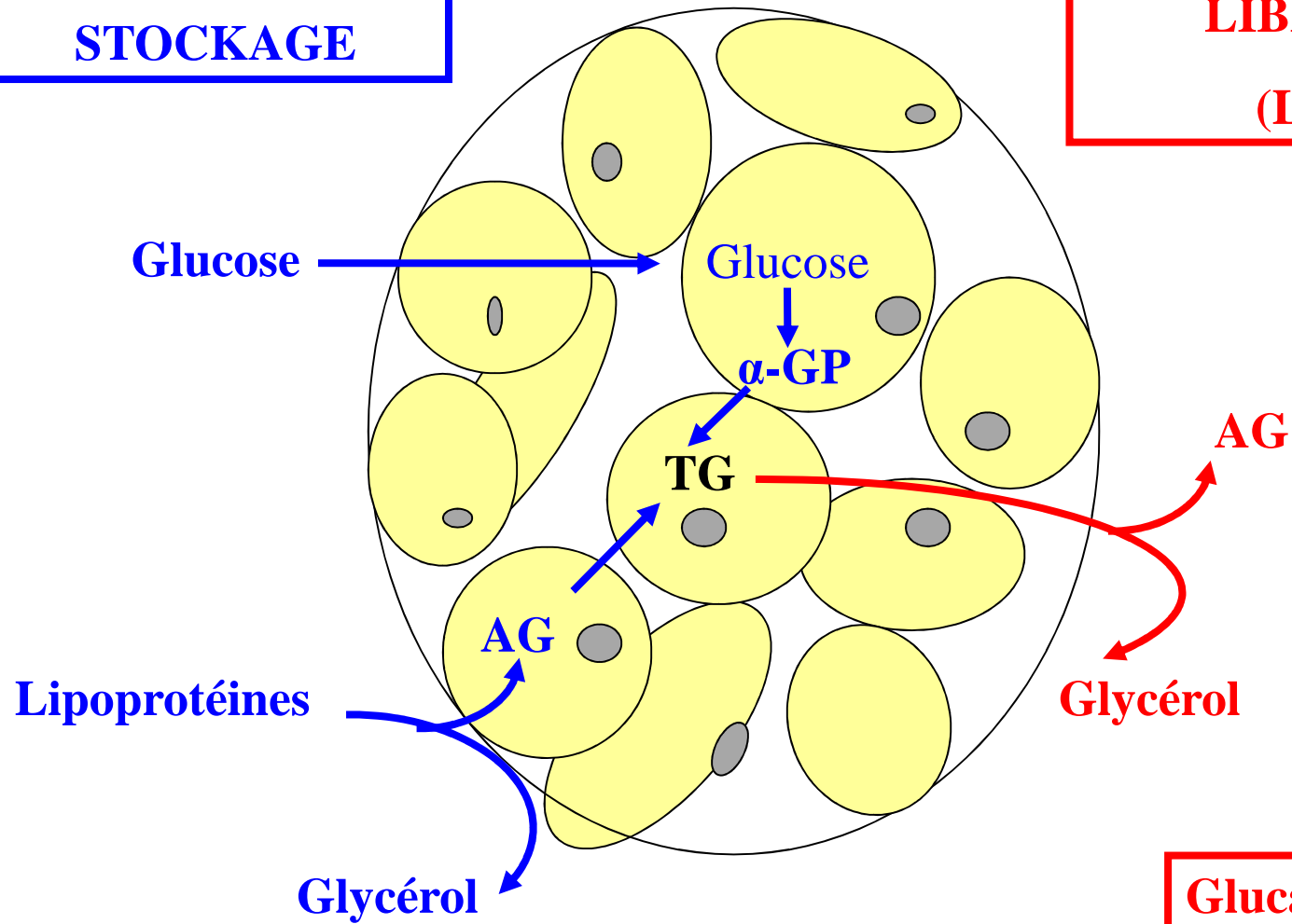


## Régulation du métabolisme lipidique adipocytaire

- $\alpha$ GP :  $\alpha$  glycérol phosphate
- AGL : acide gras libre
- LPL : lipoprotéine lipase
- TG : triglycérides
- LHS : Lipase hormono-sensible

**Période alimentaire**  
**STOCKAGE**

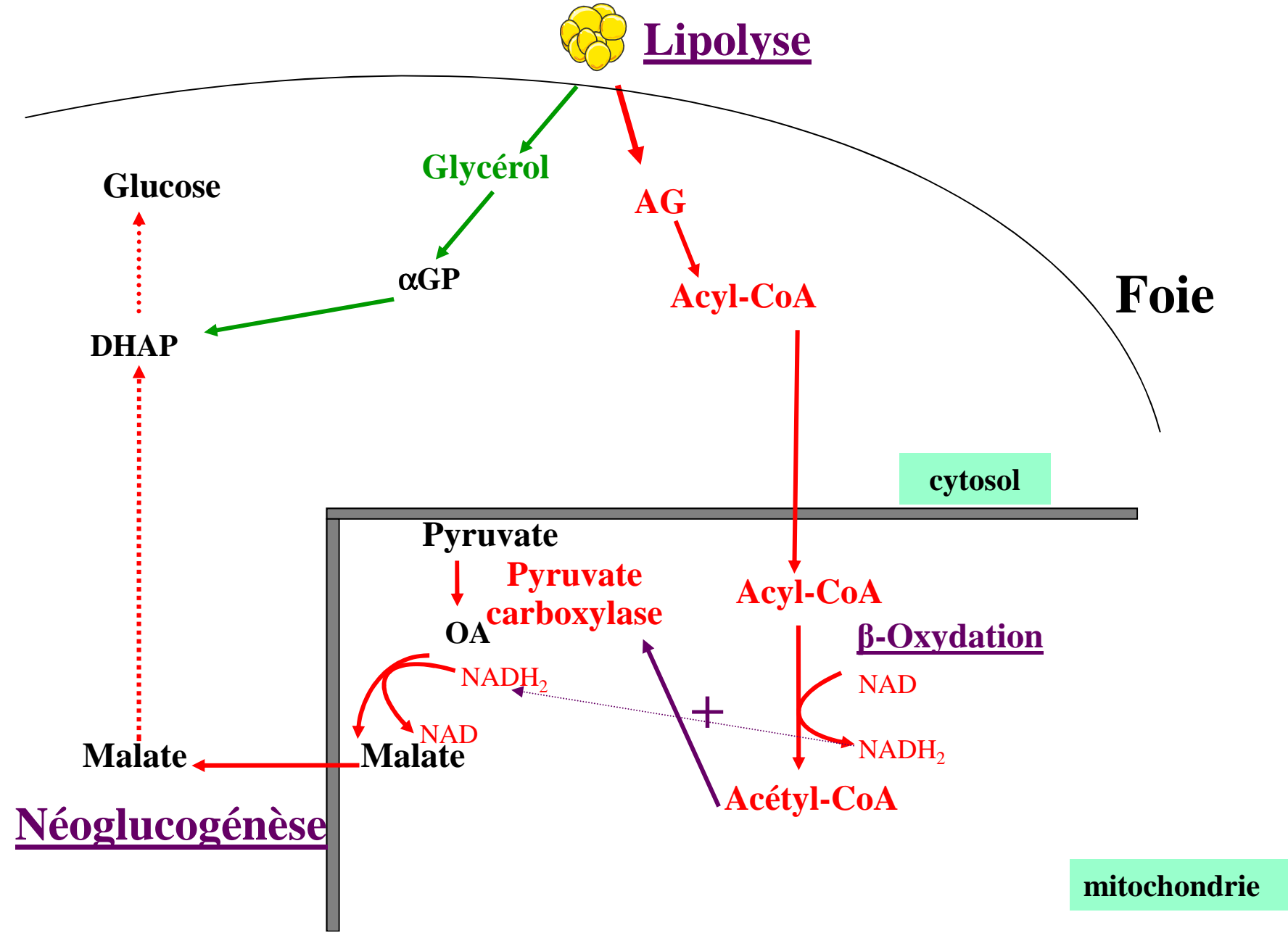
**Période de jeûne, stress**  
**LIBERATION**  
**(Lipolyse)**



**Insuline +++**

**Glucagon +++**  
**Adrénaline +++**

# Inter-relations des métabolismes hépatiques jeûne / obésité

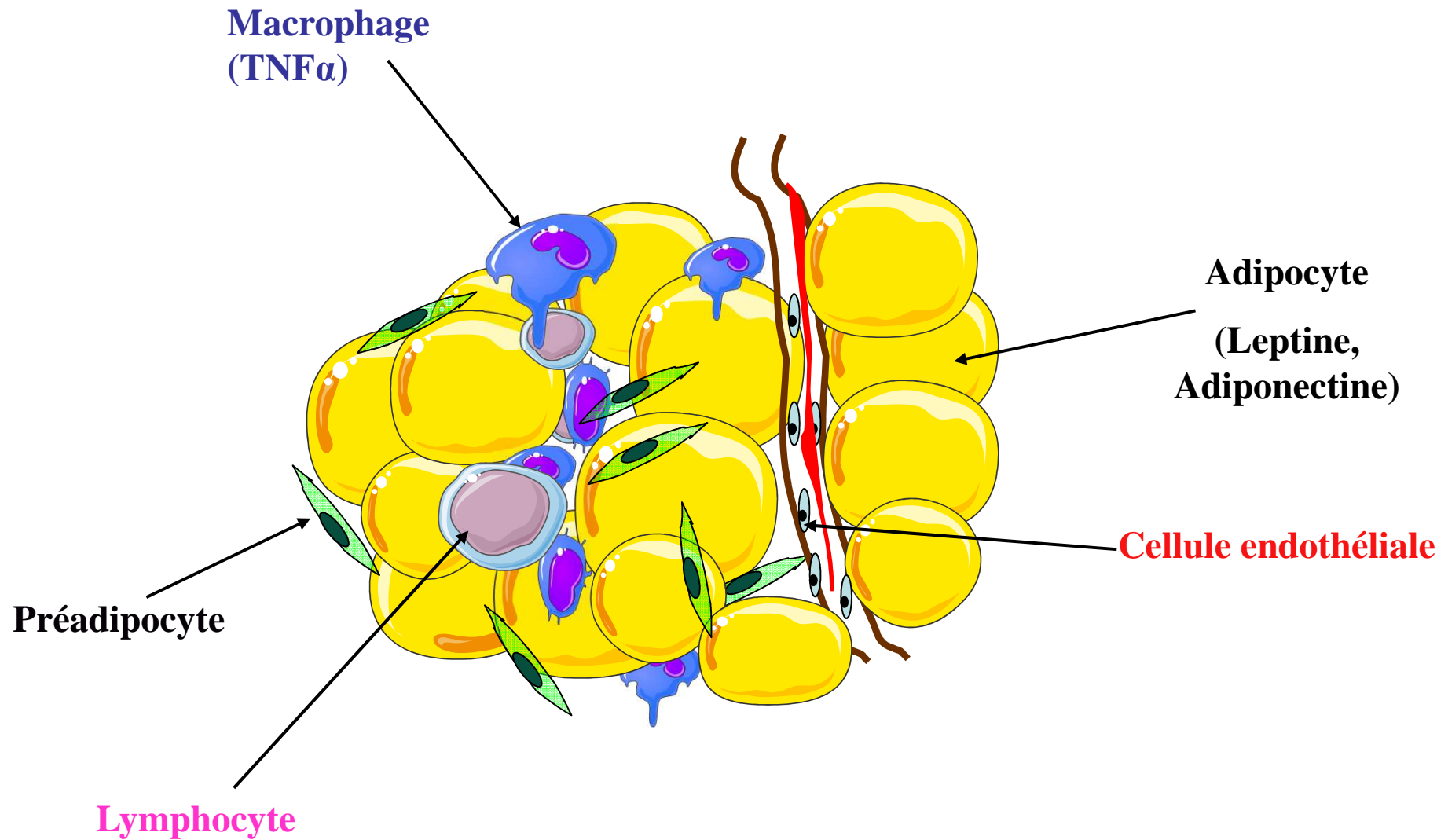


## **2. Rôle de protection thermique**

### 3. Rôle endocrine du tissu adipeux

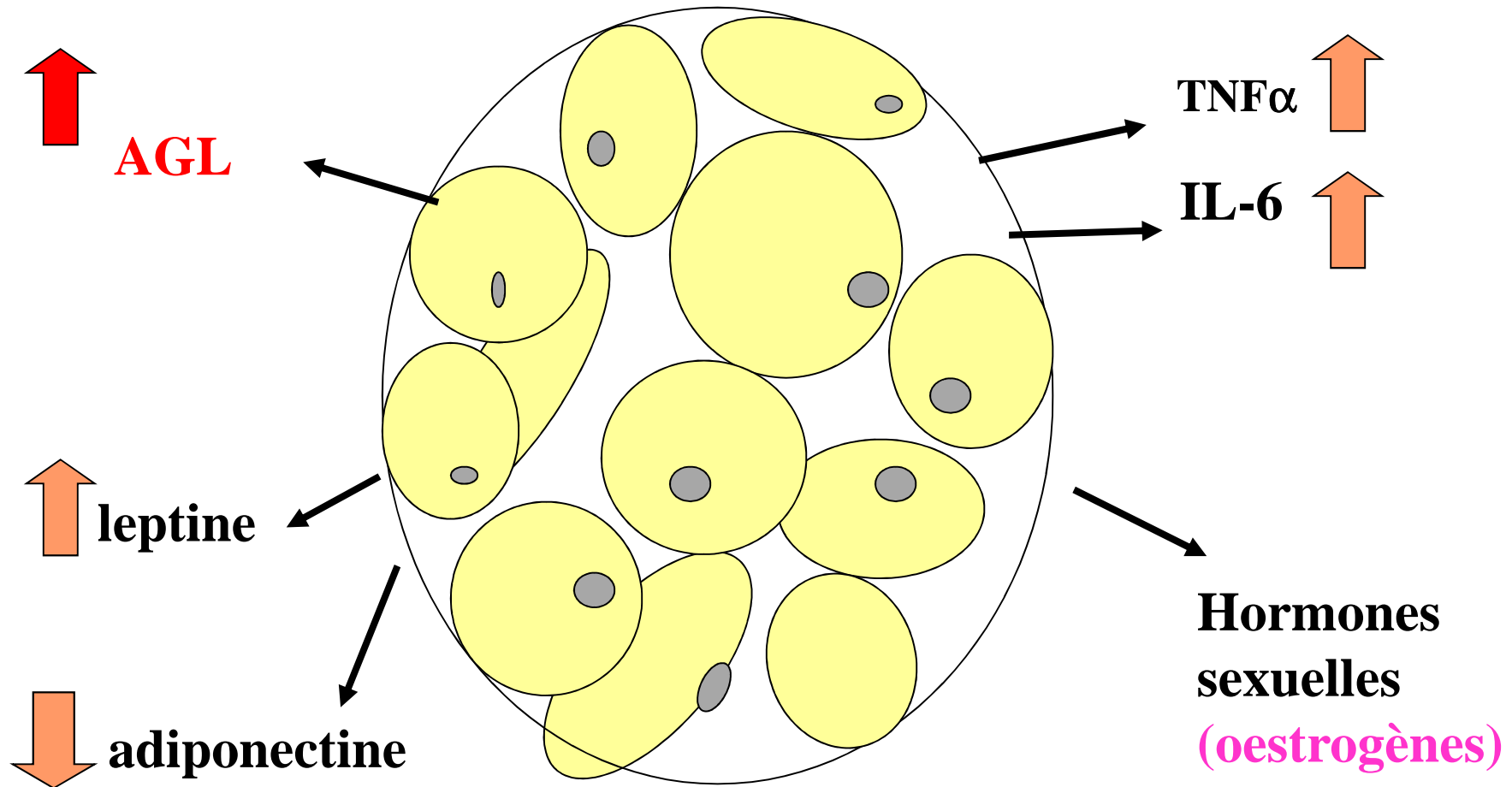
- leptine
- adiponectine
- $\text{TNF}\alpha$  / IL-6

# Le tissu adipeux est hétérogène



**Sujet normo-pondéré**

**Sujet obèse**



*Waki H and Tontonoz Annu. Rev. Pathol. Mech. Disc. 2007*  
*Guerre-Millo M J. Soc. Biol. 2006*

Sujet normo-pondéré

**AGL**

**Leptine**

**TNF $\alpha$**

**Adiponectine**

**Sujet Obèse**

**AGL**

**Leptine**

**TNF $\alpha$**

**Adiponectine**

*Bastard JP et al. Eur.Cytokine Netw. 2006*

*Antuna-Puente B Diabetes & Metabolism 2008*

*Mente A et al. Diabetes Care. 2010.*



# La leptine

- Découverte en 1994 (Friedman et al.)

Produit du gène ob

- Protéine (16 kDa) 167 AA

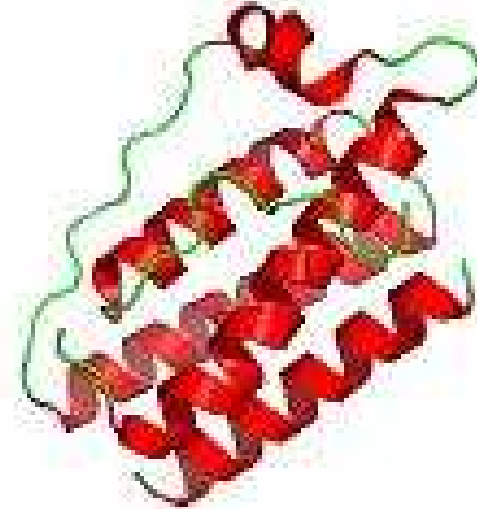
- Production + Sécrétion

Tissu Adipeux +++

- Tissus cibles

Hypothalamus ++, tissus périphériques

« *HORMONE DE LA SATIETE* »

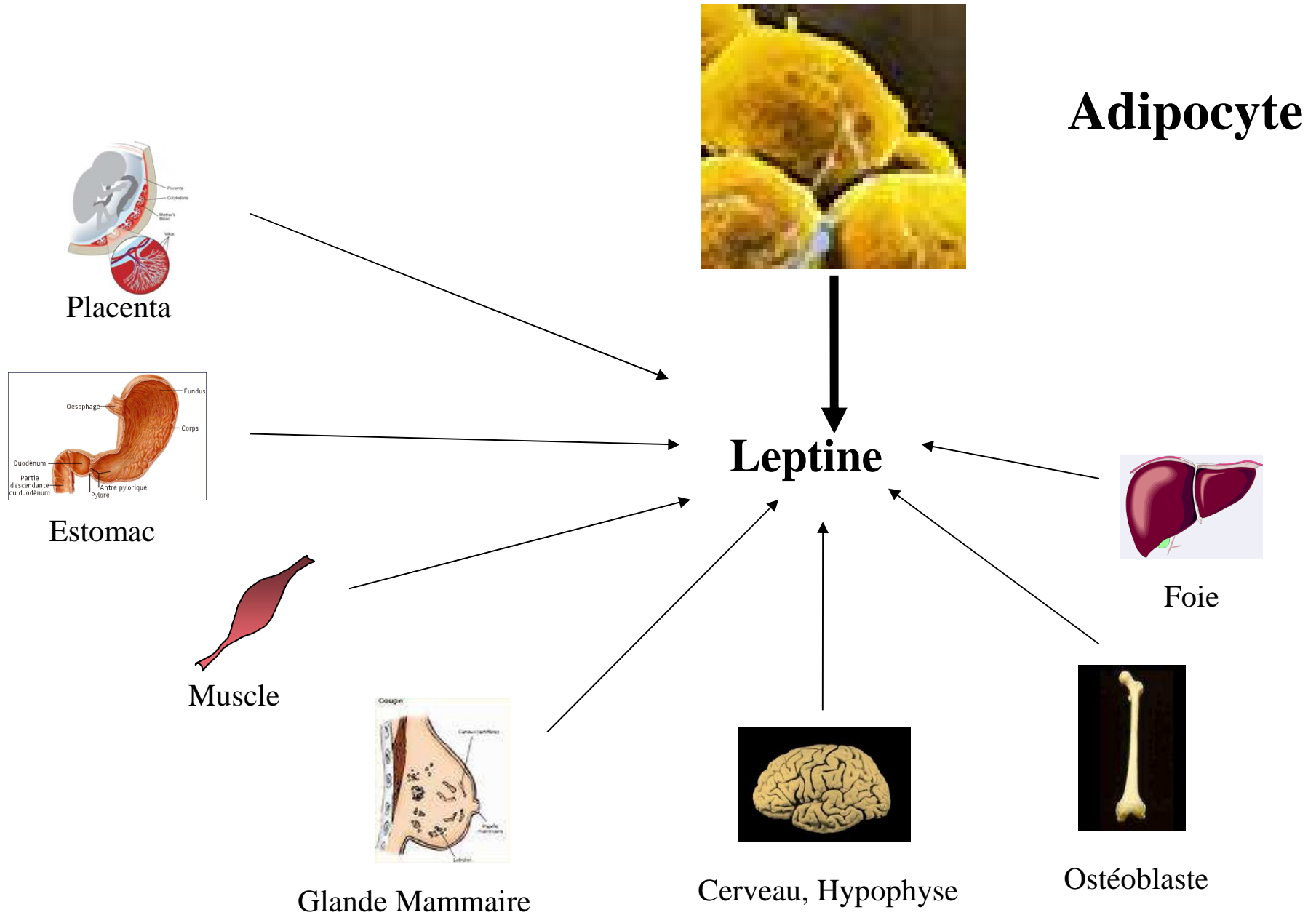


Leptos = mince

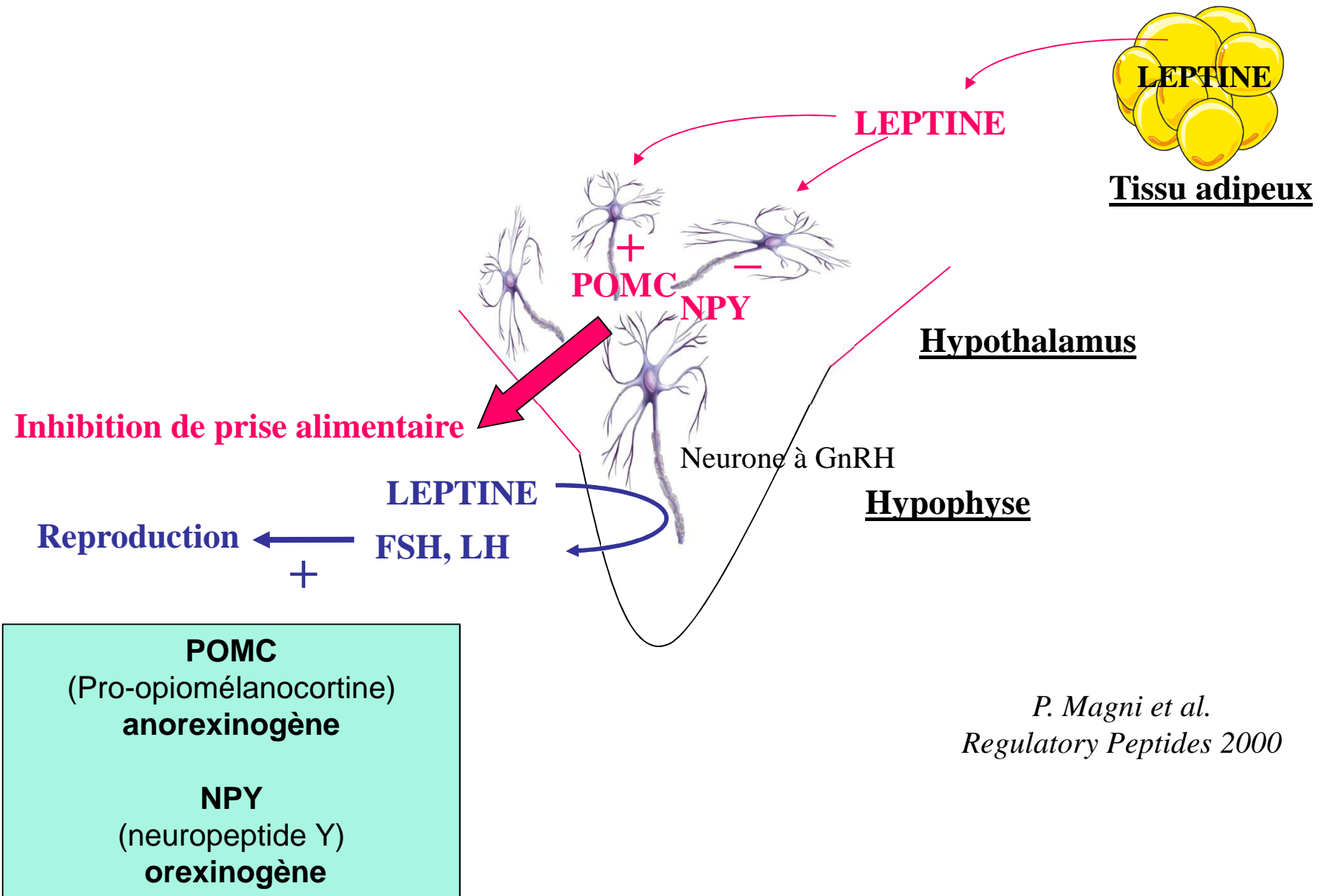


*Ob-/-*

# Tissus sécréteurs de leptine



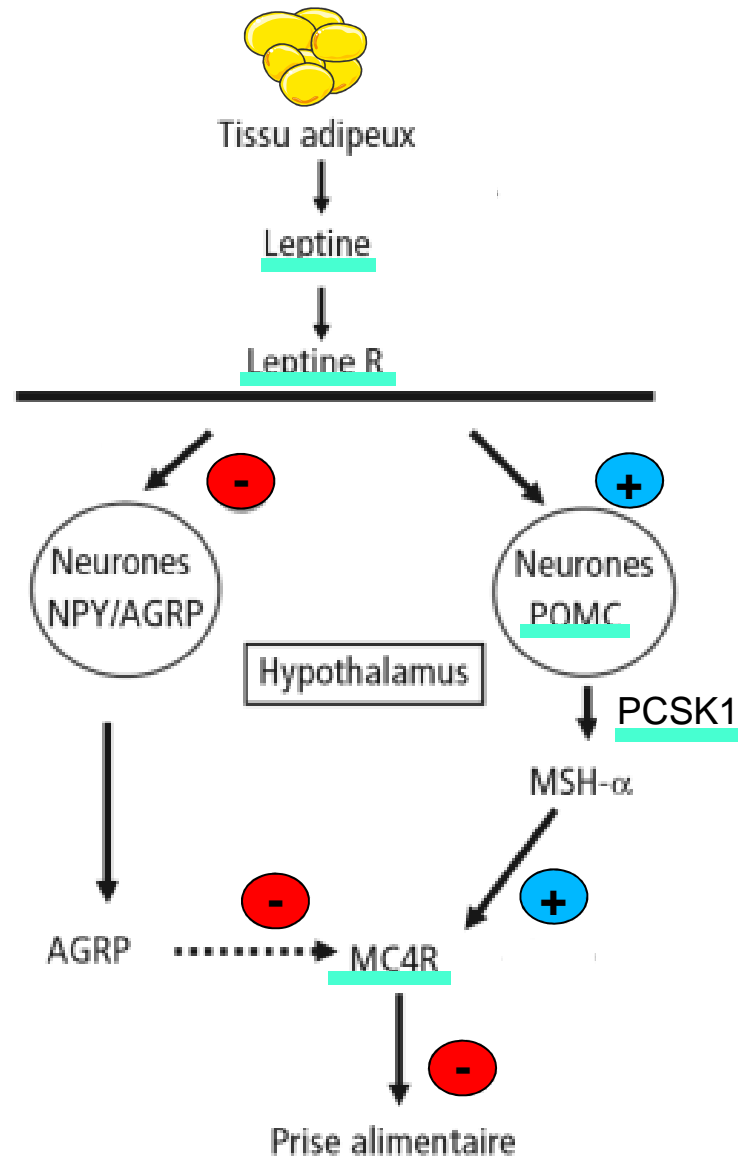
# Rôles de la leptine au niveau central



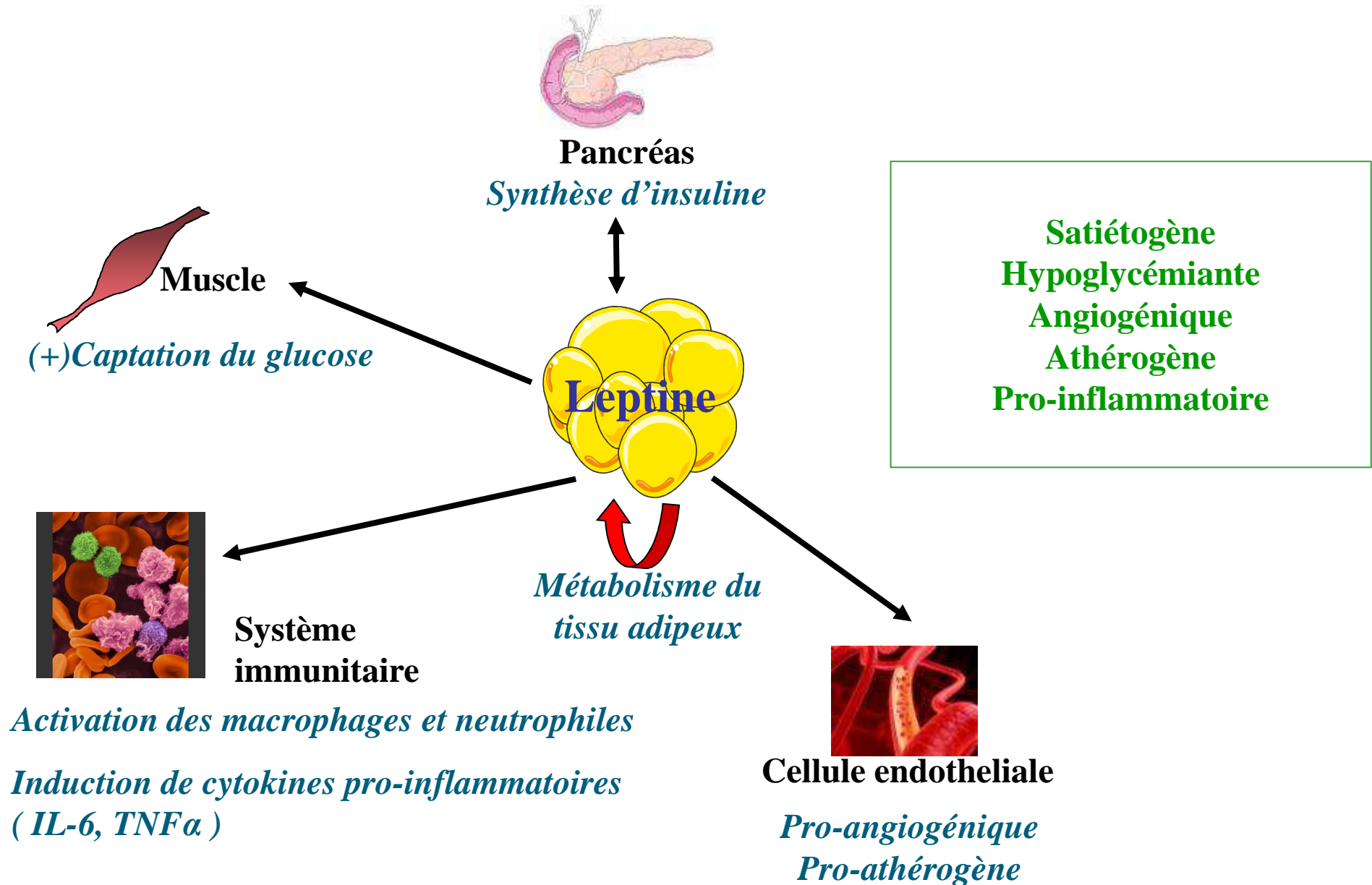
*P. Magni et al.  
Regulatory Peptides 2000*

<b>Gène</b>	<b>Fonction du gène</b>	<b>Principales caractéristiques cliniques supplémentaires</b>
<i>LEP</i>	Leptine, hormone de la satiété produite par les adipocytes	Hypogonadisme, altération fonction immunitaire
<i>LEPR</i>	Récepteur de la leptine	Hypogonadisme
<i>POMC</i>	Pro-opiomélanocortine,	Peau très claire et cheveux roux, déficit isolé en ACTH
<i>PCSK1</i>	Proconvertase 1. Maturation de propeptides dont la POMC	Hypogonadisme
<i>MC4R</i>	Récepteur hypothalamique aux mélanocortines de type 4	Croissance accélérée, haute taille
<i>SIM1</i>	Facteur de transcription nécessaire au développement de l'hypothalamus	Retards de développement

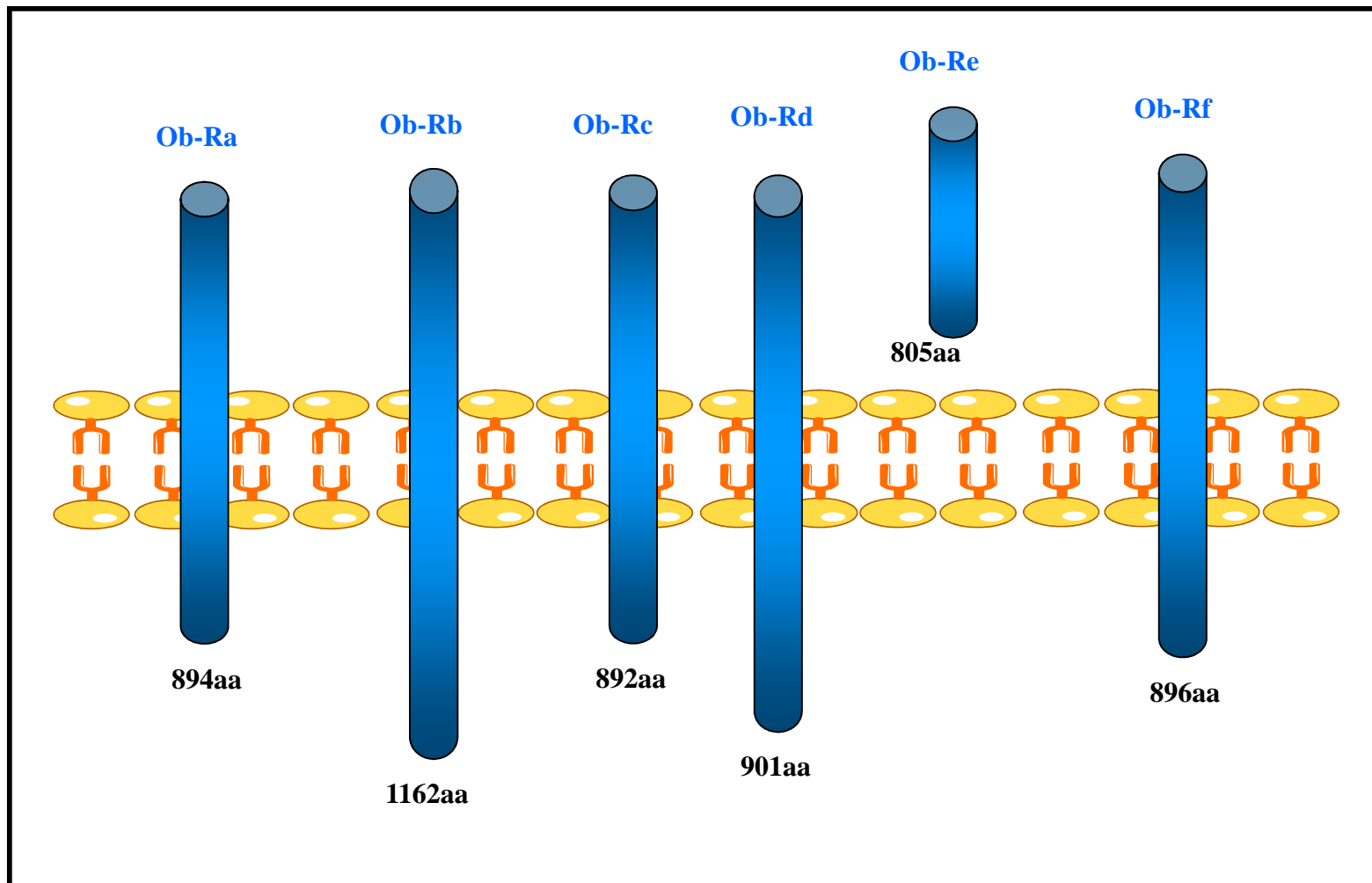
..!..



# Rôles de la leptine au niveau périphérique



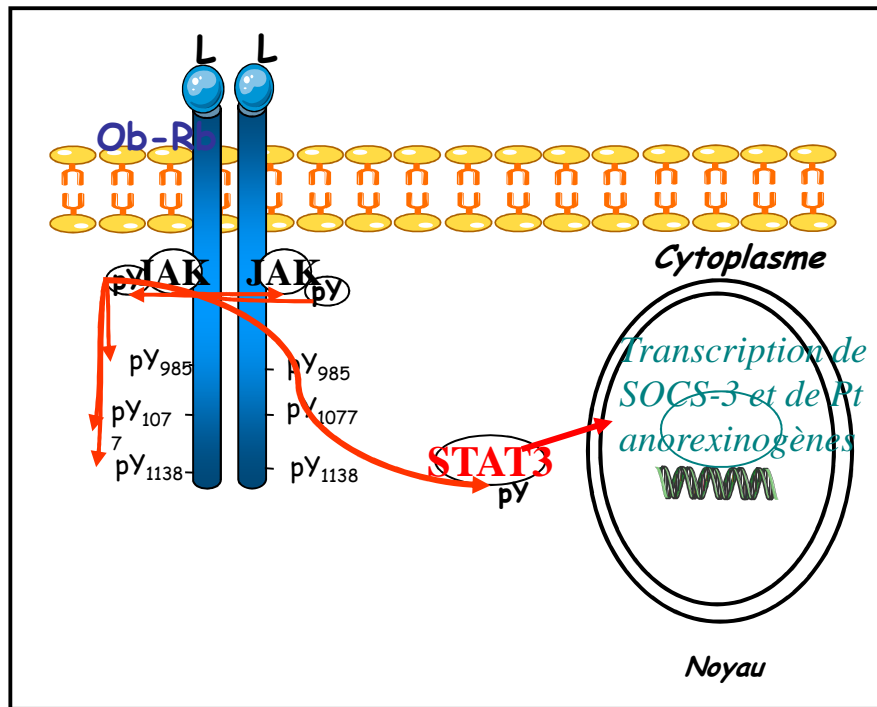
# Les isoformes du récepteur de la leptine



# Voies de signalisation de la leptine

## Obésité

### Situation normale

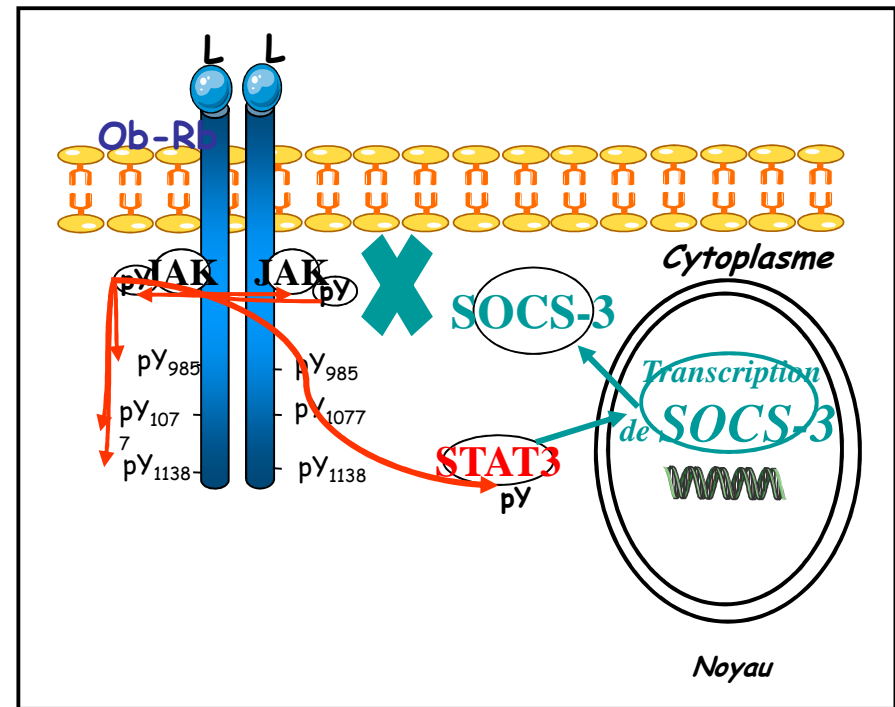


Effet biologique ++

JAK = Janus Kinase

STAT = Signal Transducer and Activator of Tanscription

### Leptino-résistance



Effet biologique 0

SOCS-3 = Suppressor of Cytokine Signalling



# TNF $\alpha$ et cytokines proinflammatoires

## Tumor necrosis Factor

- Découverte en 1975 (Carswell et al.)

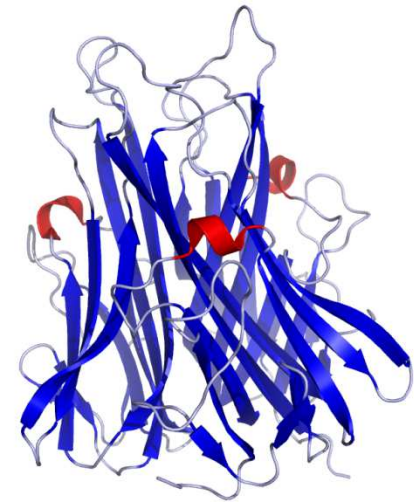
= Cachectine

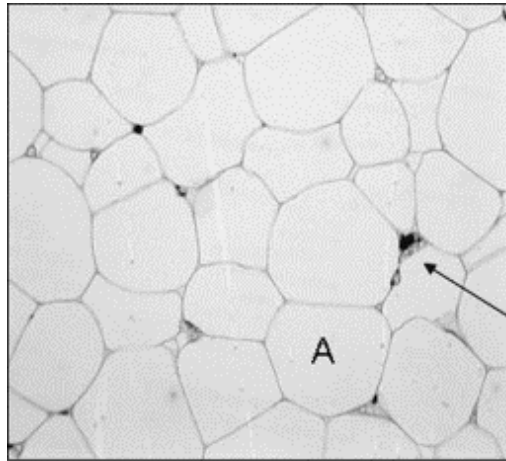
- Protéine (26 kDa) 185 AA

Glycoprotéine avec de nombreux feuillets  $\beta$

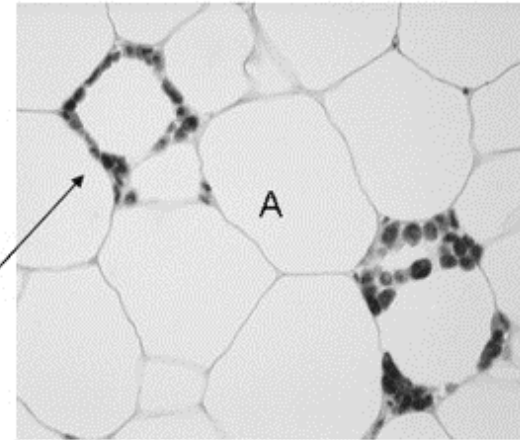
- Production + Sécrétion

Macrophages

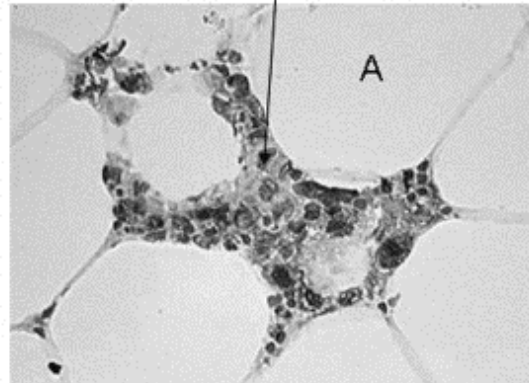




Non obèse tissu sous cutané



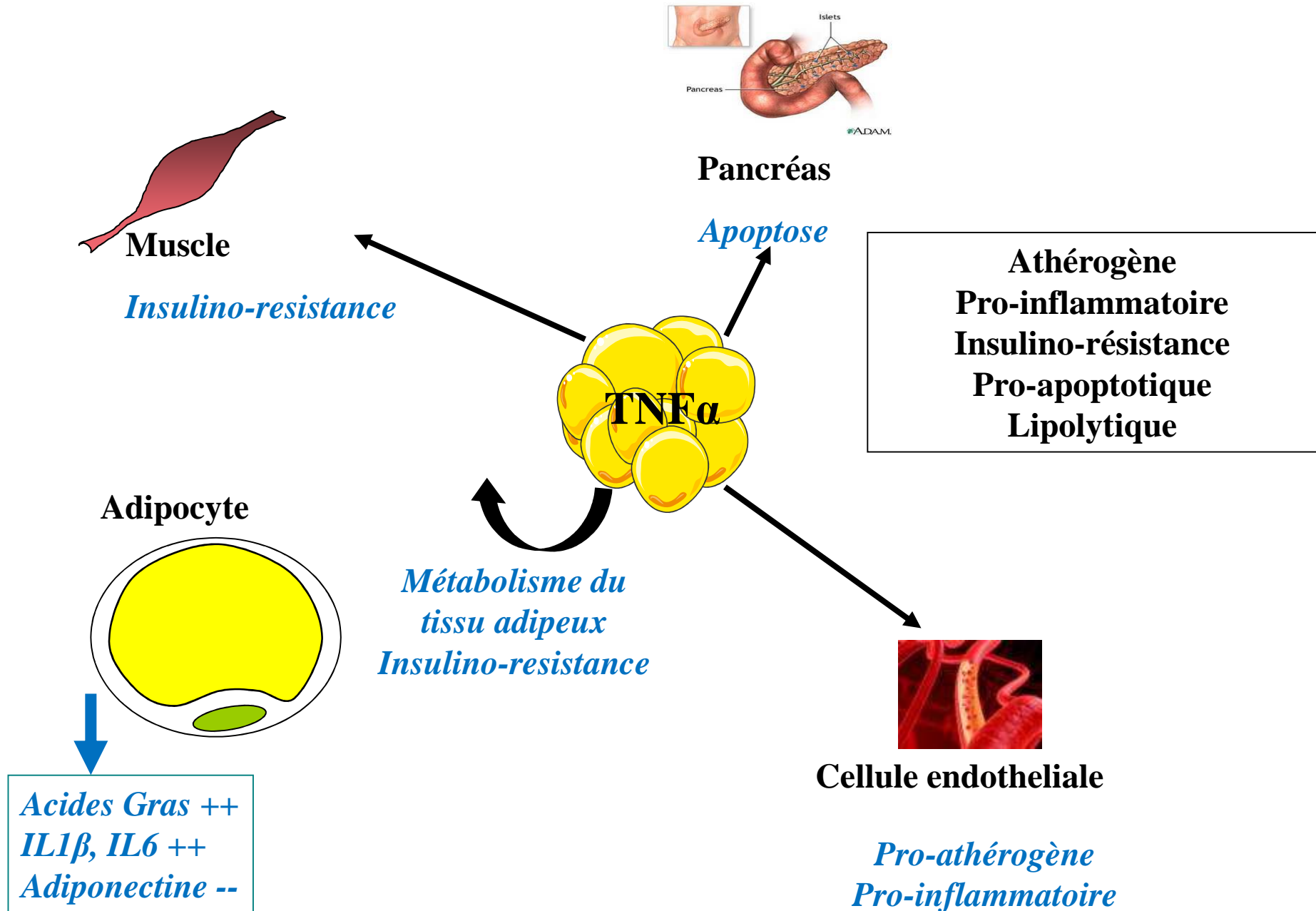
Obèse tissu sous cutané



Obèse tissu omental  
(abdominal, profond)

Macrophages

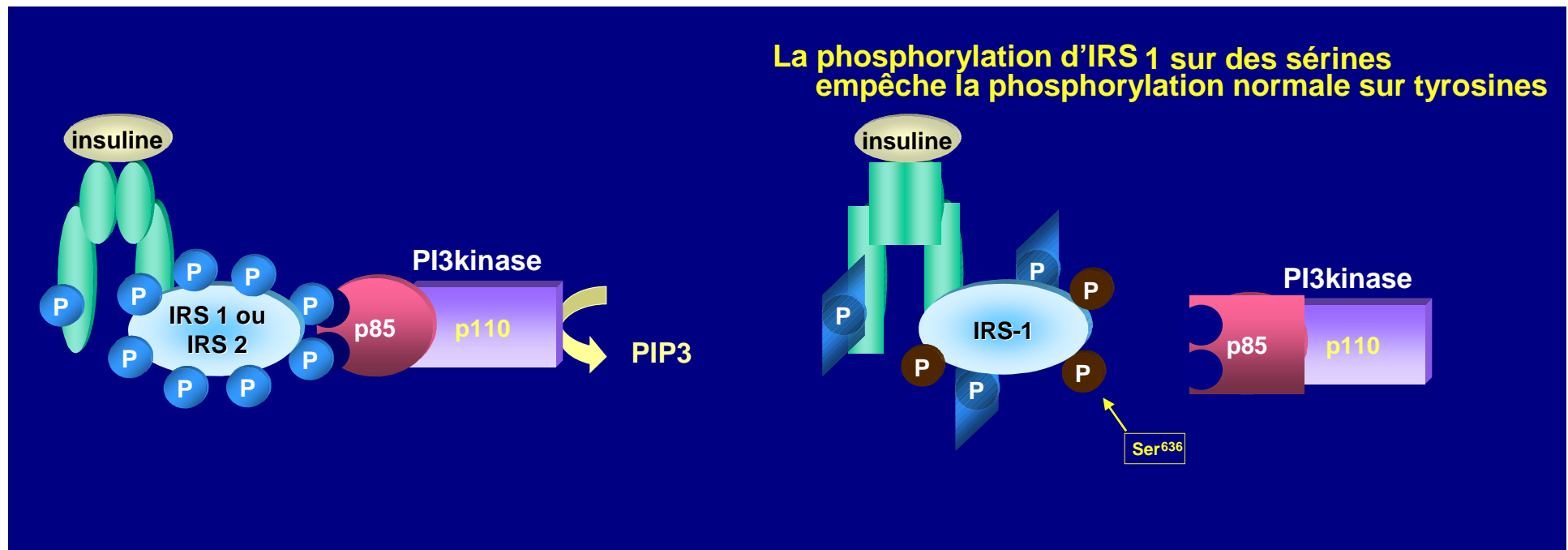
# Principaux rôles biologiques du TNF $\alpha$



# Mécanisme de l'insulino-résistance

Situation normale

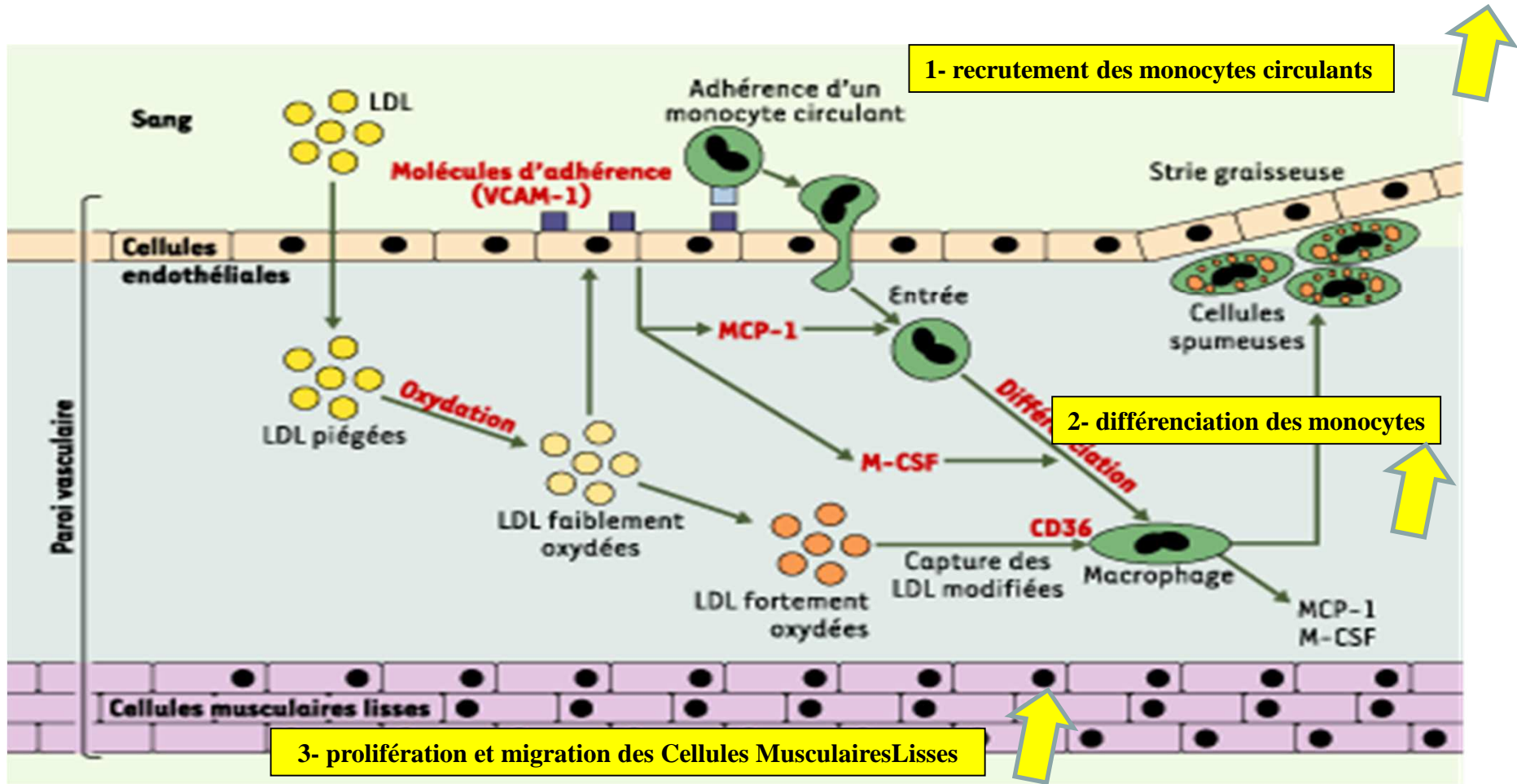
Insulino-résistance



Effet biologique ++

Effet biologique 0

# Effets physiologiques du TNF $\alpha$ : Athérosclérose



# En résumé: le TNF $\alpha$

Athérogène  
Pro-inflammatoire  
Insulino-résistance  
Pro-apoptotique  
Lipolytique

# L'adiponectine

- Découverte en 1995 (Lodish et al.)

- Protéine (30 kDa) 244 AA

Séquence très conservée

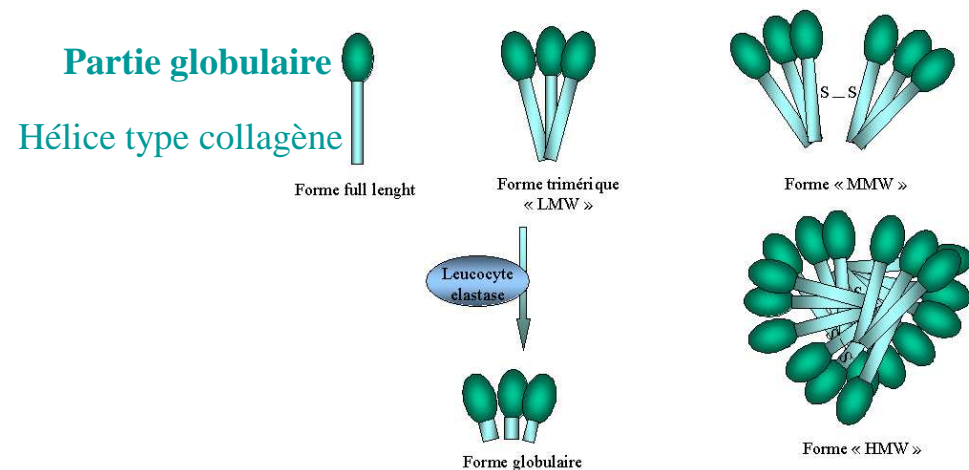
4 domaines présentant homologie de séquence avec Collagène, C1q, TNF $\alpha$

- Production + Sécrétion

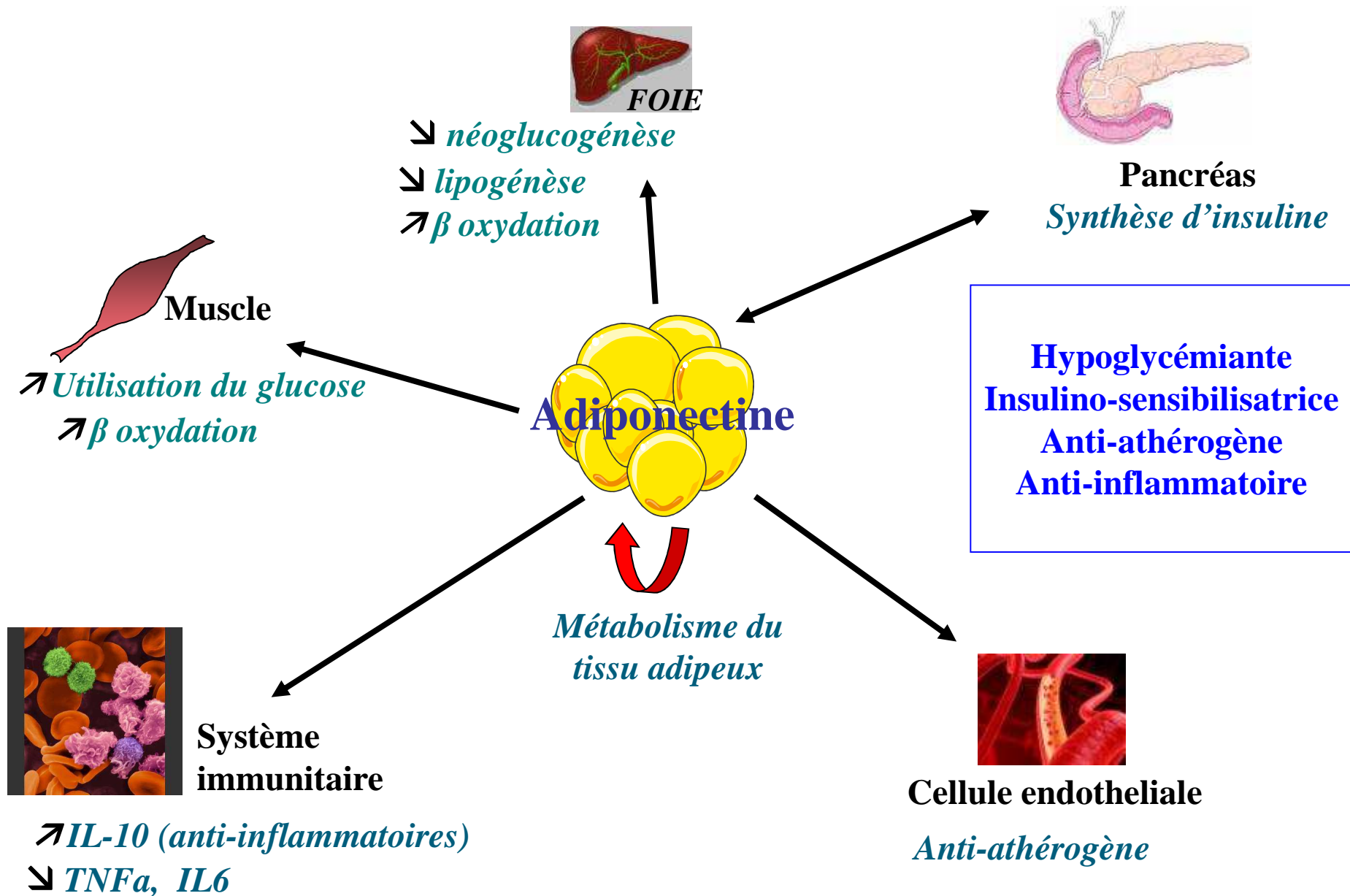
Tissu Adipeux ++, Vaisseaux, Muscles cardiaques et squelettiques

- Tissus cibles

Muscle, foie, vaisseaux



# Principaux rôles biologiques de l'adiponectine



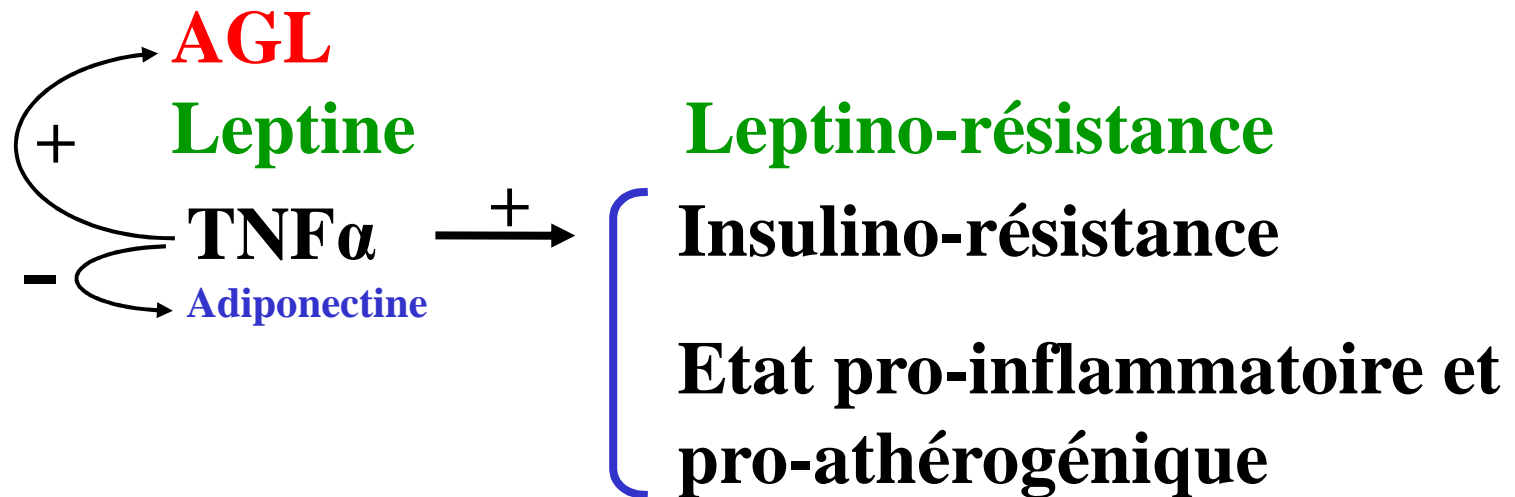


## En résumé: l'adiponectine

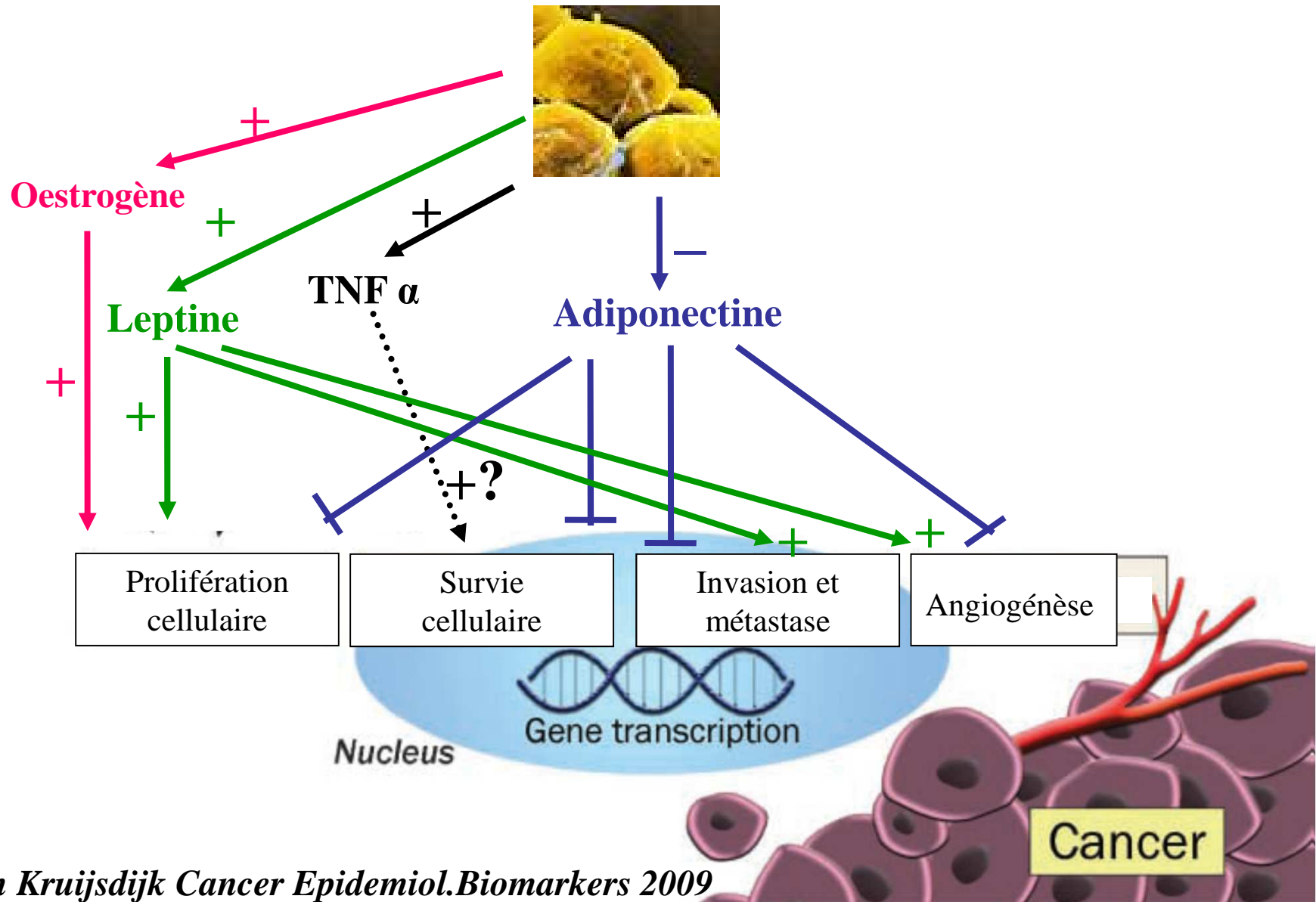
**Hypoglycémiante**  
**Insulino-sensibilisatrice**  
**Anti-athérogène**  
**Anti-inflammatoire**

# En Conséquence !

## Sujet Obèse



# Obésité et cancer



*R. van Kruijsdijk Cancer Epidemiol. Biomarkers 2009*  
*K. Lang et J. Ratke Cell Com. and Signaling 2009*

# Résumé des complications de l'obésité

## - Problèmes métaboliques

Diabète de type II }  
Hypertension } syndrome métabolique  
Dyslipidémie }

Athérosclérose

↳ Fibrinolyse : risque accru de thrombose veineuse (car  $\nearrow$  PAI-1)

Inflammation chronique

- Risques accrus de cancers

- Altération de la reproduction

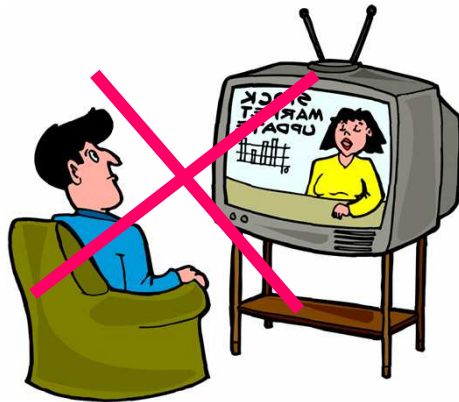
## **VI. Traitements de l'obésité**

# 1. Non médicamenteux

## Mesures hygiéno-diététiques



**Alimentation équilibrée**



**Activité sportive (20-30 min 3 fois/semaine)**

## 2. Médicamenteux

**a) Les stimulants centraux** ( anorexigènes et amphétaminiques )

Nombreux effets secondaires. Abandonnés dans la plupart des pays. **Sibutramine**

**b) Un inhibiteur des récepteurs aux cannabinoïdes de type I**

Anorexigène et augmente l'adiponectine.

Effets secondaires psychiatriques, supprimé par les autorités de santé européennes.

**Rimonabant**

**c) Un inhibiteur des lipases gastro-intestinales**

Diminue l'absorption des graisses mais présente de nombreuses interactions médicamenteuses. Effets secondaires (Diarrhées)

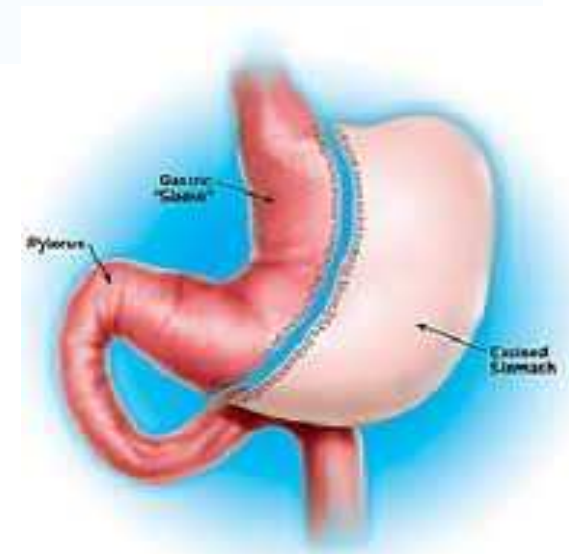
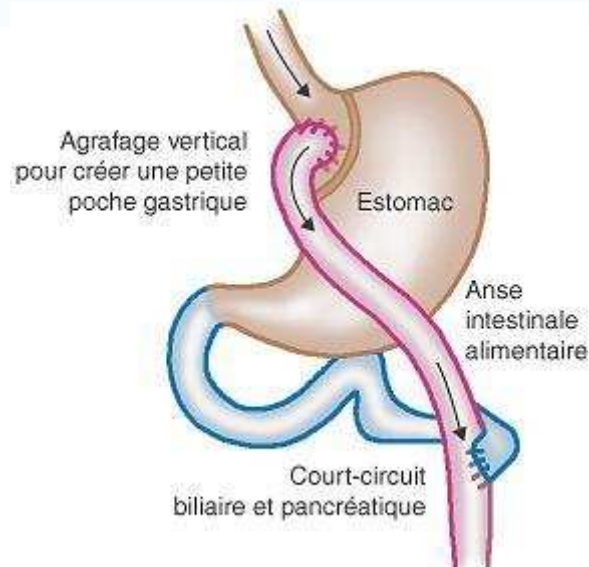
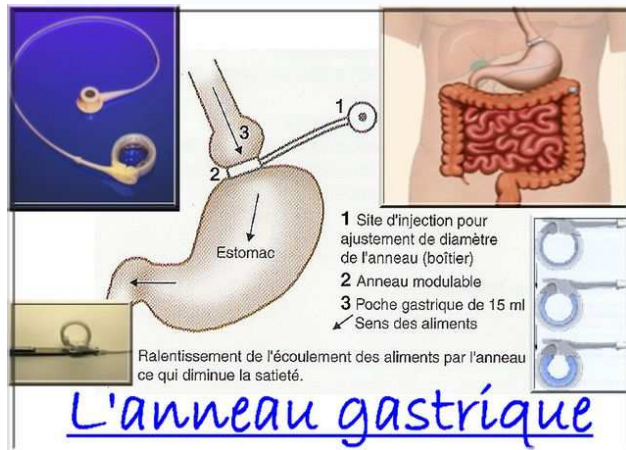
**Orlistat = XENICAL**



**En association avec un traitement  
anti-diabétique**

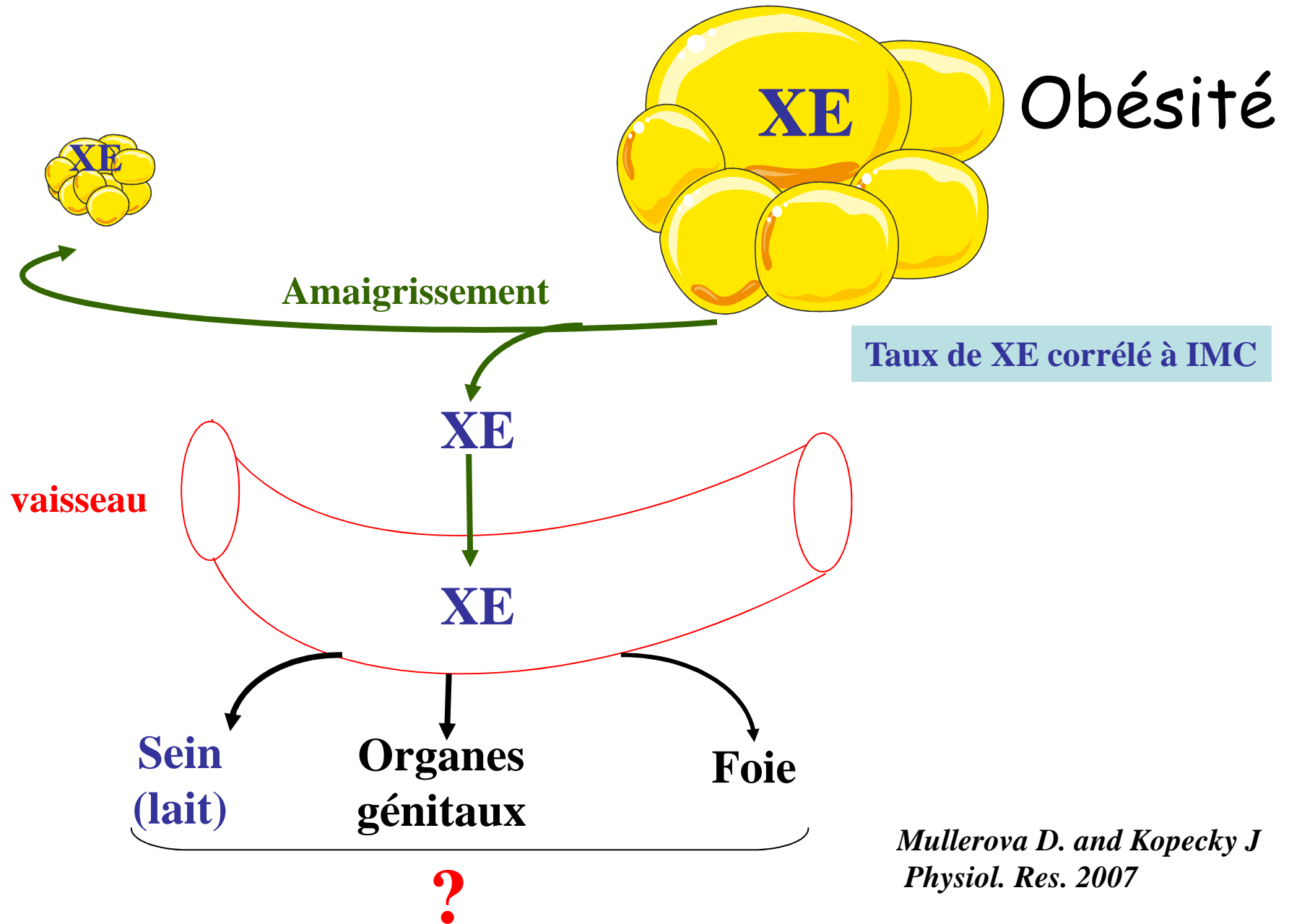
### 3. Chirurgie bariatrique

- a) **Pose d'un anneau gastrique** : Cette technique vise à réduire la capacité gastrique, c'est-à-dire le volume de l'estomac, et/ou, à réduire la vitesse de vidange de celui-ci.
- b) **By-pass** : création d'un système de dérivation dans le tube digestif afin de diminuer l'absorption des éléments nutritifs par l'intestin.
- c) **Sleeve-gastrectomie** : résection verticale de plus des 2/3 de l'estomac. Irréversible.





# Accumulation des xénobiotiques dans le tissu adipeux



*Mullerova D. and Kopecky J  
Physiol. Res. 2007*