

Information presse

L'obésité, maladie inflammatoire?

Une étude menée chez des femmes obèses par Karine Clément (Equipe Inserm *Avenir* Paris 6- Hôtel Dieu, Paris) et Dominique Langin, Directeur de l'Unité Inserm 586 « Recherches sur les obésités » (Toulouse), montre qu'une perte de poids modérée (6 à 7kg) entraîne une modification de l'expression des gènes liés à l'inflammation et à l'immunité. Ces résultats publiés dans *Faseb journal* de ce mois, suggèrent que les effets bénéfiques de l'amaigrissement sur les complications de l'obésité (maladies cardiovasculaires et diabète en particulier) pourraient être en rapport avec l'amélioration du profil inflammatoire du tissu adipeux sous cutané. Les chercheurs observent à la fois une baisse d'expression de facteurs proinflammatoires et une élévation de l'expression de gènes codant pour des protéines aux propriétés anti-inflammatoires.

L'obésité se définit comme une inflation de masse grasse ayant des conséquences néfastes pour la santé. Le tissu adipeux, qui constitue la masse grasse est bien plus qu'un simple réservoir d'énergie. Il produit des molécules « signal », qui agissent à différents niveaux de l'organisme. D'une part en informant le cerveau des variations des réserves d'énergie (c'est le cas de la leptine), et d'autre part en connectant les organes périphériques entre eux (c'est le cas de l'adiponectine qui agit sur le foie et le muscle). Certains produits sécrétés comme le TNF α ont aussi une action locale sur le tissu adipeux lui-même. Les molécules du tissu adipeux sont de plus en plus associées au développement des complications liées à l'obésité comme le diabète, l'hypertension artérielle ou l'athérosclérose.

Les connaissances sur la nature et les rôles des molécules "signal" du tissu adipeux restent, très parcellaires. Leur régulation dans diverses conditions nutritionnelles, et notamment lors de l'amaigrissement induit par la restriction calorique, est mal connue. Ces molécules peuvent être produites non seulement par les cellules adipeuses (adipocytes) elles mêmes mais aussi par d'autres types cellulaires qui composent le tissu adipeux, comme les cellules préadipocytaires dépourvues de lipides et des cellules de l'inflammation comme les macrophages.

Restriction calorique et augmentation de la synthèse de molécules anti-inflammatoires

L'objectif des recherches menées par les chercheurs de l'Inserm était d'étudier les conséquences de la restriction calorique sur l'expression des gènes liés aux phénomènes d'inflammation dans le tissu adipeux. Pour cela, les chercheurs ont comparé les profils d'expression des gènes de l'inflammation dans le tissu adipeux blanc sous-cutané chez des patientes obèses et des patientes non obèses.

L'étude a porté sur 29 femmes obèses soumises à des régimes hypocaloriques, et 17 femmes minces. Une évaluation complète des caractéristiques cliniques et biologique des personnes (composition corporelle, indice de masse corporelle, paramètres plasmatiques) a été menée. Les chercheurs ont aussi mesuré l'expression des gènes dans le tissu adipeux sous-cutané après 2 jours et 28 jours de régime, grâce à l'utilisation de puces à ADN et à la technique de RT-PCR quantitative*.

* RT-PCR pour *Reverse Transcriptase Polymerase Chain reaction*, technique qui permet d'amplifier des segments d'ARN

Les résultats de ces équipes montrent que lors d'une perte de poids modérée (6 à 7 kg), qui est associée à une baisse des facteurs de risque pour les maladies cardiovasculaires et le diabète, l'expression des gènes liés à l'inflammation et à l'immunité est fortement modifiée. Le profil «proinflammatoire» du tissu adipeux des sujets obèses devient proche de celui des sujets minces. Ce phénomène témoigne d'une restauration de l'état normal de ce tissu. Une baisse d'expression de facteurs proinflammatoires et une élévation de l'expression de gènes codant pour des protéines aux propriétés anti-inflammatoires sont observées. La majorité de ces gènes n'est pas exprimée dans les adipocytes mais dans la fraction du tissu adipeux enrichie en macrophages.

Ces travaux révèlent que les macrophages présents dans ce tissu sont modifiés par l'état nutritionnel des sujets et suggèrent que les effets bénéfiques de l'amaigrissement sur les complications de l'obésité pourraient être en rapport avec l'amélioration du profil inflammatoire du tissu adipeux.

→ Cette recherche est le fruit d'une collaboration dans le cadre du consortium de génomique fonctionnelle de l'obésité qui regroupe outre les équipes mentionnées, l'équipe de Claudine Junien (Unité Inserm 383, Paris), d'Hubert Vidal (Unité Inserm 449, Lyon) et le laboratoire franco-tchèque de recherche clinique sur l'obésité Inserm-Université Charles à Prague co-dirigé par Vladimir Stich et Dominique Langin.

> Pour en savoir plus

- **Source**

“Weight loss regulates inflammation-related genes in white adipose tissue of obese subjects”
FASEB Journal, 1 novembre, Volume 18, numéro 14

Karine Clément¹, Nathalie Viguerie^{2,3}, Christine Poitou¹, Claire Carette¹, Véronique Pelloux¹, Cyrille A. Curat⁴, Audrey Sicard^{2,3}, Sophie Rome⁵, Arriel Benis⁶, Jean-Daniel Zucker⁶, Hubert Vidal⁵, Martine Laville⁵, Gregory S. Barsh⁷, Arnaud Basdevant¹, Vladimir Stich^{3,8}, Raffaella Cencello¹, Dominique Langin^{2,3}

¹INSERM "Avenir" Université Paris 6, EA 3502, Nutrition Department, AP/HP, Hôtel-Dieu, Paris, France

² Unité Inserm 586 « Recherches sur les obésités », Institut Louis Bugnard, Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Université Paul Sabatier, Toulouse, France

³ Franco-Czech laboratory for clinical research on obesity, French Institute of Health and Medical Research (Inserm U586) and 3rd Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

⁴ Institut für Kardiovaskuläre Physiologie, J.W. Goethe-Universität, Frankfurt am Main, Germany

⁵ Unité Inserm 449 and Human Nutrition Research Center of Lyon, Faculty of Medicine R. Laennec, Lyon, France

⁶ LIM & BIO, Paris Nord University, France

⁷ Department of Pediatrics and Genetics, Howard Hugues Medical Institute, Beckman Center, Stanford University School of Medicine, California 94305, USA

⁸ Department of Sports Medicine and Obesity Unit, 3rd Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

- **Contacts chercheurs**

Karine Clément

Equipe Inserm *Avenir* EA3502 Paris 6, service de nutrition,
Hôtel Dieu, Paris

Tél : 01 42 34 84 53

Mél : karine.clement@htd.ap-hop-paris.fr

Dominique Langin

Directeur Unité Inserm 586 « Unité de recherche sur les obésités »

Tél: 05.62.17.29.50

Mél : Dominique.Langin@toulouse.inserm.fr

→ Karine Clément est lauréate du programme *Avenir*, lancé par l'Inserm pour la première fois en 2001.

Avenir est un appel à projets de recherche destiné à soutenir les travaux scientifiques innovants de jeunes chercheurs titularisés et de post-doctorants (ces étudiants qui ont souhaité après leur thèse compléter leur formation par un stage effectué à l'étranger, pour la plupart, et qui peuvent rencontrer des difficultés à exercer leurs activités de recherche en France). L'objectif du programme *Avenir* est de permettre à ces scientifiques de mener, plus librement et bien plus tôt dans leur

carrière, des projets originaux de recherche grâce à la mise à disposition de moyens très attractifs durant 3 ans : une aide financière annuelle de 60k€, un espace d'environ 50 m2 pour exercer leur activité, le libre accès à du matériel de pointe, la possibilité de monter leur propre équipe de recherche, et pour les post-doctorants l'attribution d'une allocation mensuelle de 2300 €net.