

11

Développement du tissu adipeux blanc et différenciation adipocytaire

Le tissu adipeux blanc (TAB), qui apparaît faiblement au cours du deuxième trimestre de la grossesse puis plus fortement au cours du dernier trimestre (Poissonnet et coll., 1983), se développe pour l'essentiel après la naissance. Si l'excès de tissu adipeux blanc pose problème chez l'enfant comme chez l'adulte, il n'en demeure pas moins que le développement de ce tissu constitue un processus physiologique nécessaire. En effet les adipocytes blancs, qui représentent environ la moitié des cellules constituant le tissu adipeux, sont de véritables cellules sécrétrices dotées de diverses activités endocrines et paracrines (figure 11.1) (Ailhaud, 1998).

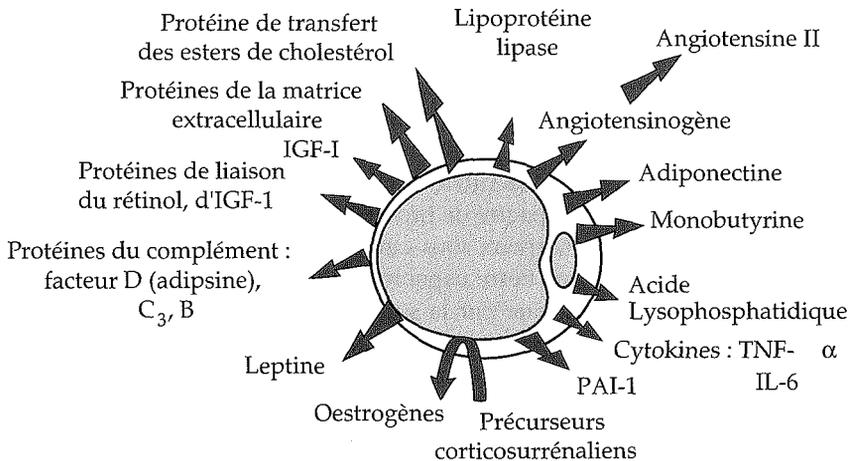


Figure 11.1 : L'adipocyte est une cellule sécrétrice à activités endocrine (leptine) et paracrine (angiotensinogène)

Ces adipocytes sont en premier lieu connus pour jouer un rôle de stockage et de mobilisation de l'énergie (sous la forme de triglycérides) ainsi que de stockage des vitamines liposolubles et du cholestérol mais également pour

jouer un rôle de stockage de polluants de type organochloré (Ohmiya et Nakai, 1977 ; Chevrier et coll., 1998). Contrairement à une idée largement répandue mais démontrée comme erronée chez l'animal comme chez l'homme, l'acquisition de nouveaux adipocytes reste possible tout au long de la vie même s'il existe des périodes plus critiques. Fait aggravant, dans des conditions physiologiques, cette acquisition se révèle largement être un processus irréversible. Le renouvellement des adipocytes, même dans des conditions de jeûne prolongé n'a pu être démontré (Miller et coll., 1983). Leur élimination par apoptose, même si ce phénomène existe, n'apparaît pas quantitativement important (Okuno et coll., 1998 ; Niesler et coll., 1998). Les adipocytes trouvent leur origine dans des cellules précurseurs (préadipocytes). Le développement excessif du TAB peut se produire soit par augmentation du nombre d'adipocytes (hyperplasie du tissu adipeux) soit par augmentation de la quantité de triglycérides accumulés dans les adipocytes (hypertrophie adipocytaire) soit, dans le cas des obésités les plus sévères, par hyperplasie et hypertrophie combinées (Salans et coll., 1973).

Périodes « sensibles » du développement du tissu adipeux blanc

Au début du dernier trimestre de la grossesse, les adipocytes sont présents dans tous les principaux dépôts adipeux (Poissonnet et coll., 1983). Lors d'une grossesse menée à terme, la masse adipeuse représente de l'ordre de 15 % du poids du nouveau-né. L'analyse longitudinale à partir d'échantillons prélevés par biopsie au cours de la première année indique que l'augmentation de la masse adipeuse (0,7 à 2,8 kg) se produirait majoritairement par hypertrophie (Häger et coll., 1997). D'autres études transversales et longitudinales soulignent cependant l'existence d'un processus hyperplasique détectée chez des enfants à partir de l'âge de 2 ans (Knittle et coll., 1979). Une seule étude plus récente a permis d'évaluer la capacité de prolifération et de différenciation des préadipocytes isolés du tissu adipeux sous-cutané d'enfants âgés de un à onze ans. Les résultats montrent que cette capacité est plus importante pendant la première année de vie et diminue par la suite (Hauner et coll., 1989a). Ces résultats sont en accord avec l'étude du développement du tissu adipeux blanc chez le rat (Wang et coll., 1989). Toutefois une seconde vague proliférative a été rapportée chez des enfants dans la tranche d'âge de sept à onze ans (Hauner et coll., 1989a ; Baum et coll., 1986). Il est important de souligner que l'hyperplasie du TAB constatée chez le patient obèse se révèle d'autant plus importante que l'obésité s'est installée plus précocement (avant l'âge de 10 ans), alors que l'hypertrophie apparaît comme plus importante dans les obésités apparues plus tardivement (Hirsch et Knittle, 1970). Quoiqu'il en soit, hyperplasie et hypertrophie combinées peuvent co-exister dans les obésités sévères de l'adulte (Salans et coll., 1973), ce phénomène étant lié à la présence résiduelle de préadipocytes même chez les personnes âgées (Hauner

et coll., 1989b). En accord avec ces observations, chez le rat âgé, la plupart des dépôts adipeux répondent à un régime hyperlipidique ou hyperglucidique par un processus hypertrophique/hyperplasique combiné (Faust et coll., 1978). Au vu de l'ensemble des résultats obtenus chez l'enfant, et malgré les réserves techniques nécessaires concernant la détermination de la cellularité du tissu adipeux, il est clair que la prime enfance constitue une période particulièrement sensible et critique au cours de laquelle se produit une hyperplasie active du tissu adipeux, hyperplasie qui peut alors s'accompagner d'une hypertrophie.

Facteurs adipogéniques et différenciation adipocytaire

La présence permanente de cellules précurseurs d'adipocytes tout au long de la vie soulève le problème de la caractérisation des facteurs adipogéniques nécessaires à la différenciation des préadipocytes en adipocytes. L'isolement et l'étude *in vitro* de préadipocytes humains a permis de montrer que les hormones requises sont peu nombreuses et que leurs taux circulants sont associés soit à l'état nutritionnel (insuline, facteur insulino-mimétique 1 (IGF-1)) soit à l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (glucocorticoïdes) (Ailhaud et Hauner, 1998). La démonstration que les acides gras naturels et certains de leurs métabolites (prostacycline issue du métabolisme de l'acide arachidonique) se comportaient comme de véritables hormones adipogéniques sur les préadipocytes de rongeurs en lignées clonales immortalisées (Gaillard et coll., 1989 ; Négre et coll., 1989 ; Vassaux et coll., 1992) mais également sur des préadipocytes isolés à partir de tissu adipeux humain (Vassaux et coll., 1992 ; Amri et coll., 1994), a permis d'établir un lien conceptuel entre régime hyperlipidique et formation excessive d'adipocytes (figure 11.2).

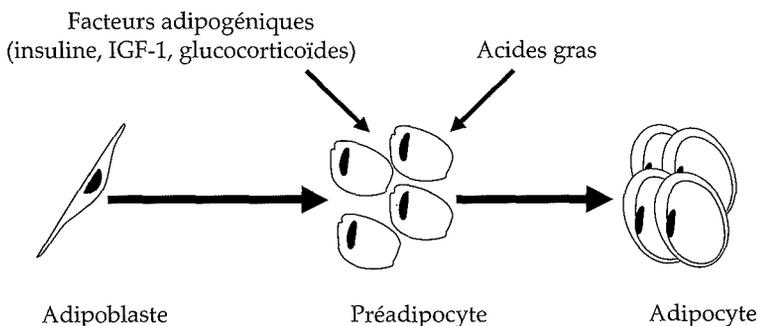


Figure 11.2 : Processus de différenciation adipocytaire

Un lien moléculaire plus direct a pu être établi avec le clonage de récepteurs nucléaires détecteurs d'acides gras naturels et capables de les lier ainsi que certains de leurs métabolites (famille des « peroxisome proliferator-activated

receptors » ou PPARs). La famille des PPARs jouent un rôle-clef dans la différenciation adipocytaire et dans le développement du tissu adipeux (Amri et coll., 1994 ; Amri et coll., 1995 ; Tontonoz et coll., 1994 ; Bastié et coll., 1999), en particulier PPAR γ (Barak et coll., 1999 ; Kubota et coll., 1999 ; Rosen et coll., 1999). L'ensemble des résultats obtenus à l'aide de modèles cellulaires de préadipocytes montre donc qu'il suffit d'une panoplie très limitée d'hormones « adipogéniques » (insuline, IGF-1, glucocorticoïdes) pour former des adipocytes à partir des cellules précurseurs. Les acides gras se comportent également comme de véritables hormones adipogéniques via les PPARs et entraînent une modulation positive de l'expression de certains gènes (Xu et coll., 1999). Ces gènes codent pour des enzymes dont l'activité favorise la formation d'adipocytes avec accumulation de triglycérides. Fait important, tous les acides gras ne sont pas équivalents pour entraîner le processus de différenciation *in vitro*, les acides gras polyinsaturés (*polyunsaturated fatty acids*, PUFA) de type $\omega 6$ (linoléate, arachidonate) étant plus efficaces que les PUFA de type $\omega 3$ (eicosapentaenoate, docosohexaenoate). En particulier, l'acide arachidonique se comporte comme un puissant facteur adipogénique (Gaillard et coll., 1989).

Développement du tissu adipeux blanc : relations avec la quantité et la nature des lipides alimentaires

Au cours du développement comme au cours de la vie adulte, une augmentation de la masse adipeuse se trouve associée à un régime riche en lipides (Romieu et coll., 1988 ; Tucker et Kano, 1992 ; Klesges et coll., 1992). Chez l'adulte, contrairement aux protéines et aux glucides, une augmentation de la richesse en lipides de l'alimentation n'entraîne pas de réponse oxydative à court terme avec pour conséquence un stockage des lipides dans le tissu adipeux (Schutz et coll., 1989). Il est vraisemblable que les signaux satiétogènes générés par les lipides ne sont pas suffisamment efficaces pour contrôler l'excédent calorique ainsi apporté (Blundell et coll., 1995).

Chez le rat adulte, un régime hyperlipidique entraîne une augmentation de la masse adipeuse par hypertrophie et hyperplasie combinée (Faust et coll., 1978 ; Klyde et Hirsch, 1979). Ce phénomène se produit indépendamment du contenu calorique du régime (Oscai et coll., 1984). Toutefois l'ingestion de régimes hyperlipidiques riches en acides gras saturés ou insaturés a conduit à des résultats divergents chez le rat. L'hypertrophie des sites périrénaux et épидидymaires est moindre lorsque le régime est enrichi en acides gras mono- et polyinsaturés (Parrish et coll., 1990), alors qu'une autre étude a rapportée que l'expansion du TAB passait plutôt par une hyperplasie (site inguinal) après ingestion d'un régime riche en acides gras saturés (Shillabeer et Lau, 1994). Chez le raton, l'ingestion d'un régime riche en PUFA $\omega 3$ (α -linoléate) se traduit par une hypoplasie et une hypotrophie par rapport à

l'ingestion des régimes riches en acides gras saturés, en acides gras monoinsaturés (oléate) ou en acides gras polyinsaturés $\omega 6$ (linoléate) (Okuno et coll., 1997). Plus récemment (Clearly et coll., 1999), une étude très complète a été effectuée chez le raton génétiquement obèse ou non-obèse, soumis avant comme après sevrage à un régime isocalorique riche soit en acides gras saturés (laurique, myristique, palmitique) qui rappelle la composition en acides gras du lait maternel, soit en acides gras insaturés (oléate et linoléate). L'analyse au sevrage de la cellularité du site inguinal montre que le premier régime favorise l'hypertrophie et le second l'hyperplasie. A l'âge adulte, lorsqu'il est maintenu, le régime « saturé » finit par également entraîner un processus hyperplasique. Ces observations démontrent que, dans une période critique de la mise en place du tissu adipeux blanc, les préadipocytes sont particulièrement sensibles à la nature des stimuli adipogéniques représentés par les acides gras et que, selon la nature de ces derniers, la réponse initiale favorisée est de type soit hyperplasique (acides gras polyinsaturés $\omega 6$) soit hypertrophique (acides gras saturés). L'hyperplasie installée, c'est-à-dire les adipocytes formés en excès, la masse adipeuse ne pourra alors être modulée que par le contenu en triglycérides des adipocytes qui résulte du flux d'entrée des acides gras dans l'adipocyte et du flux de sortie via la lipolyse. De tels résultats sur l'hyperplasie, phénomène quasi-irréversible (voir plus haut), sont à rapprocher de l'influence bénéfique de l'allaitement maternel sur la prévention de l'obésité chez l'enfant de 5-6 ans (Von Kries et coll., 1999) si l'on se souvient i) de la richesse en acides gras saturés du lait maternel et surtout, par rapport à la composition des laits 1er âge, de la proportion nettement moindre d'acides gras polyinsaturés $\omega 6$ tel l'acide linoléique ($11,8 \pm 3,3$ % dans le lait maternel au lieu de 18 % dans les laits 1er âge) (Guesnet et coll., 1999) et ii) de la richesse en acides gras saturés du TAB du nouveau-né par rapport à celle du TAB de la mère et de son enrichissement en acides gras polyinsaturés avec l'allaitement au cours des six semaines suivantes (Thomas et coll., 1997).

En conclusion, il n'est donc pas exclu que, chez le nourrisson comme chez le jeune enfant (Boggio et coll., 1999), les conditions nutritionnelles qui prévalent depuis quelques décennies pourraient favoriser une augmentation du flux d'acides gras polyinsaturés $\omega 6$ dans le tissu adipeux associée à une alimentation trop riche en lipides ainsi que favoriser l'augmentation des taux circulants et/ou locaux d'IGF-1 associée à une alimentation également trop riche en protéines (Rolland-Cachera et coll., 1999). Une telle situation pourrait alors conduire à une formation accrue d'adipocytes par hyperplasie. Par la suite, en dehors des périodes sensibles, la permanence d'une alimentation trop riche en lipides et en protéines devrait continuer à favoriser la formation d'un excès de masse adipeuse par hyperplasie et hypertrophie combinées. En tout état de cause, au vu du caractère « épidémique » de l'obésité chez l'adulte comme au vu de l'augmentation du surpoids et de l'obésité chez l'enfant observée dans diverses populations, les facteurs environnementaux d'origine alimentaire devraient jouer un rôle important. Dans cette perspective, la quantité et la

qualité des lipides ingérés comme la quantité de protéines à une période sensible du développement hyperplasique du tissu adipeux blanc devraient être prises en compte. L'obésité juvénile apparaîtrait ainsi comme une réponse normale de nos gènes à un environnement inadéquat et non pas une réponse anormale à un environnement satisfaisant.

BIBLIOGRAPHIE

- AILHAUD G. L'adipocyte, cellule sécrétrice et endocrine. *Méd Sci* 1998, **14** : 858-864
- AILHAUD G, HAUNER H. Development of white adipose tissue. In : Handbook of Obesity. BRAY GA, BOUCHARD C, JAMES WPT, Eds. Marcel Dekker Inc., 1998, 359-378
- AMRI E, AILHAUD G, GRIMALDI P. Fatty acids as signal transducing molecules : involvement in the differentiation of preadipose to adipose cells. *J Lipid Res* 1994, **35** : 930-937
- AMRI EZ, BONINO F, AILHAUD G, ABUMRAD N, GRIMALDI P. Cloning of a protein that mediates transcriptional effects of fatty acids in preadipocytes. Homology to peroxisome proliferator-activated receptors. *J Biol Chem* 1995, **270** : 2367-2371
- BARAK Y, NELSON MC, ONG ES, JONES YZ, RUIZ-LOZANO P et coll. PPAR γ is required for placental, cardiac, and adipose tissue development. *Mol Cell* 1999, **4** : 585-595
- BASTIE C, HOLST D, GAILLARD D, JEHL-PIETRI C, GRIMALDI PA. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor PPAR(promotes induction of PPAR(and adipocyte differentiation in 3T3C2 fibroblasts. *J Biol Chem* 1999, **274** : 21920-21925
- BAUM D, BECK RQ, HAMMER LD, BRASEL JA, GREENWOOD MRC. Adipose tissue thymidine kinase activity in man. *Pediatr Res* 1986, **20** : 118-121
- BLUNDELL JE, COTTON JR, DELARGY H, GREEN S, GREENOUGH A et coll. The fat paradox : fat-induced satiety signals versus high fat overconsumption. *Int J Obes* 1995, **19** : 832-835
- BOGGIO V, GROSSIORD A, GUYON S, FUCHS F, FANTINO M. Consommation alimentaire des nourrissons et enfants en bas âge en France en 1997. *Arch Pédiatr* 1999, **6**, sous presse.
- CHEVRIER J, DEWAILLY E, AYOTTE P, TREMBLAY A. Effects of body weight loss on the plasma concentration of lipophilic pollutants in obese individuals. *8th International Congress on Obesity*, Paris 1998, HTP17
- CLEARY MP, PHILLIPS FC, MORTON RA. Genotype and diet effects in lean and obese Zucker rats fed either safflower or coconut oil diets. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999, **220** : 153-160
- FAUST IM, JOHNSON PR, STERN JS, HIRSCH J. Diet-induced adipocyte number increase in adult rats : a new model of obesity. *Am J Physiol* 1978, **235** : E279-E286
- GAILLARD D, NEGREL R, LAGARDE M, AILHAUD G. Requirement and role of arachidonic acid in the differentiation of preadipose cells. *Biochem J* 1989, **257** : 389-397
- GUESNET P, PUGO-GUNSAM P, MAURAGE P, PINAULT M, GIRAUDEAU B et coll. Blood lipid concentrations of docosahexaenoic and arachidonic acids at birth determine

their relative postnatal changes in term infants fed breast milk or formula. *Am J Clin Nutr* 1999, **70** : 292-298

HÄGER A, SJÖSTRÖM L, ARVIDSSON B, BJÖRNTORP P, SMITH U. Body fat and adipose tissue cellularity in infants : a longitudinal study. *Metabolism* 1977, **26** : 607-617

HAUNER H, WABITSCH M, PFEIFFER EF. Proliferation and differentiation of adipose tissue derived stromal-vascular cells from children of different ages. In : Obesity in Europe 88. BJÖRNTORP P, RISSNER S, Eds. John Libbey London-Paris, 1989a, 195-200

HAUNER H, ENTENMANN G, WABITSCH M, GAILLARD D, AILHAUD G et coll. Promoting effect of glucocorticoids on the differentiation of human adipocytes precursor cells cultured in a chemically defined serum. *J Clin Invest* 1989b, **84** : 1663-1670

HIRSCH J, KNITTLE JL. Cellularity of obese and nonobese human adipose tissue. *Fed Proc* 1970, **29** : 1516-1521

KLESGES RC, KLESGES LM, HADDOCK CK, ECK LH. A longitudinal analysis of the impact of dietary intake and physical activity on weight change in adults. *Am J Clin Nutr* 1992, **55** : 818-822

KLYDE BJ, HIRSCH J. Increased cellular proliferation in adipose tissue of adult rats fed a high-fat diet. *J Lipid Res* 1979, **20** : 705-715

KNITTLE JL, TIMMERS K, GINSBERG-FELLNER F, BROWN RE, KATZ DP. The growth of adipose tissue in children and adolescents. Cross-sectional and longitudinal studies of adipose cell number and size. *J Clin Invest* 1979, **63** : 239-246

KUBOTA N, TERAUCHI Y, MIKI H, TAMEMOTO H, YAMAUCHI T et coll. PPAR γ mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and insulin resistance. *Mol Cell* 1999, **4** : 597-609

MILLER JR WH, FAUST IM, GOLDBERGER AC, HIRSCH J. Effects of severe long-term food deprivation and refeeding on adipose tissue cells in the rat. *Am J Physiol* 1983, **245** : E74-E80

NEGREL R, GAILLARD D, AILHAUD G. Prostacyclin as a potent effector of adipose cell differentiation. *Biochem J* 1989, **257** : 399-405

NIESLER CU, SIDDLE K, PRINS JB. Human preadipocytes display a depot-specific susceptibility to apoptosis. *Diabetes* 1998, **47** : 1365-1368

OHMIYA Y, NAKAI K. Effect of starvation on excretion distribution and metabolism of DDT in mice. *Toboku J Exp Med* 1977, **122** : 143-153

OKUNO A, TAMEMOTO H, TOBE K, UEKI K, MORI Y et coll. Troglitazone increases the number of small adipocytes without the change of white adipose tissue mass in obese Zucker rats. *J Clin Invest* 1998, **101** : 1354-1361

OKUNO M, KAJIWARA K, IMAI S, KOBAYASHI T, HONNA N et coll. Perilla oil prevents the excessive growth of visceral adipose tissue in rats by down-regulating adipocyte differentiation. *J Nutr* 1997, **127** : 1752-1757

OSCAI LB, BROWN MM, MILLER WC. Effect of dietary fat on food intake, growth and body composition in rats. *Growth* 1984, **48** : 415-424

PARRISH CC, PATHY DA, ANGEL A. Dietary fish oils limit adipose tissue hypertrophy in rats. *Metabolism* 1990, **39** : 217-219

- POISSONNET CM, BURDI AR, BOOKSTEIN FL. Growth and development of human adipose tissue during early gestation. *Early Hum Dev* 1983, **8** : 1-11
- ROLLAND-CACHERA MF, DEHEEGER M, BELLISLE F. Increasing prevalence of obesity among 18-year-old males in Sweden : evidence for early determinants. *Acta Paediatr* 1999, **88** : 365-367
- ROMIEU I, WILLETT WC, STAMPFER MJ, COLDITZ GA, SAMPSON L et coll. Energy intake and other determinants of relative weight. *Am J Clin Nutr* 1988, **47** : 406-412
- ROSEN ED, SARRAF P, TROY AE, BRADWIN G, MOORE K et coll. PPAR γ is required for the differentiation of adipose tissue *in vivo* and *in vitro*. *Mol Cell* 1999, **4** : 611-617
- SALANS LB, CUSHMAN SW, WEISMANN RE. Studies of human adipose tissue. Adipose cell size and number in nonobese and obese patients. *J Clin Invest* 1973, **52** : 929-941
- SCHUTZ Y, FLATT JP, JEQUIER E. Failure of dietary fat intake to promote fat oxidation : a factor favoring the development of obesity. *Am J Clin Nutr* 1989, **50** : 307-314
- SHILLABEER G, LAU DCW. Regulation of new fat cell formation in rats : the role of dietary fats. *J Lipid Res* 1994, **35** : 592-600
- THOMAS EL, HANRAHAN JD, ALA-KORPELA M, JENKINSON G, AZZOPARDI D et coll. Noninvasive characterization of neonatal adipose tissue by ^{13}C magnetic resonance spectroscopy. *Lipids* 1997, **32** : 645-651
- TONTONOZ P, HU E, SPIEGELMAN BM. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR γ 2, a lipid-activated transcription factor. *Cell* 1994, **79** : 1147-1156
- TUCKER LA, KANO MJ. Dietary fat and body fat : a multivariate study of 205 adult females. *Am J Clin Nutr* 1992, **56** : 616-622
- VASSAUX G, GAILLARD D, AILHAUD G, NEGREL R. Prostacyclin is a specific effector of adipose cell differentiation : its dual role as a cAMP- and Ca $^{2+}$ - elevating agent. *J Biol Chem* 1992, **267** : 11092-11097
- VON KRIES R, KOLEZTKO B, SAUERWALD T, VON MUTIUS E, BARNERT D et coll. Breast feeding and obesity : cross sectional study. *BMJ* 1999, **319** : 147-156
- WANG H, KIRKLAND JL, HOLLENBERG CH. Varying capacities for replication of rat adipocyte precursor clones and adipose tissue growth. *J Clin Invest* 1989, **83** : 1741-1746
- XU HE, LAMBERT MH, MONTANA VG, PARKS DJ, BLANCHARD SG et coll. Molecular recognition of fatty acids by peroxisome proliferator-activated receptors. *Mol Cell* 1999, **3** : 397-403