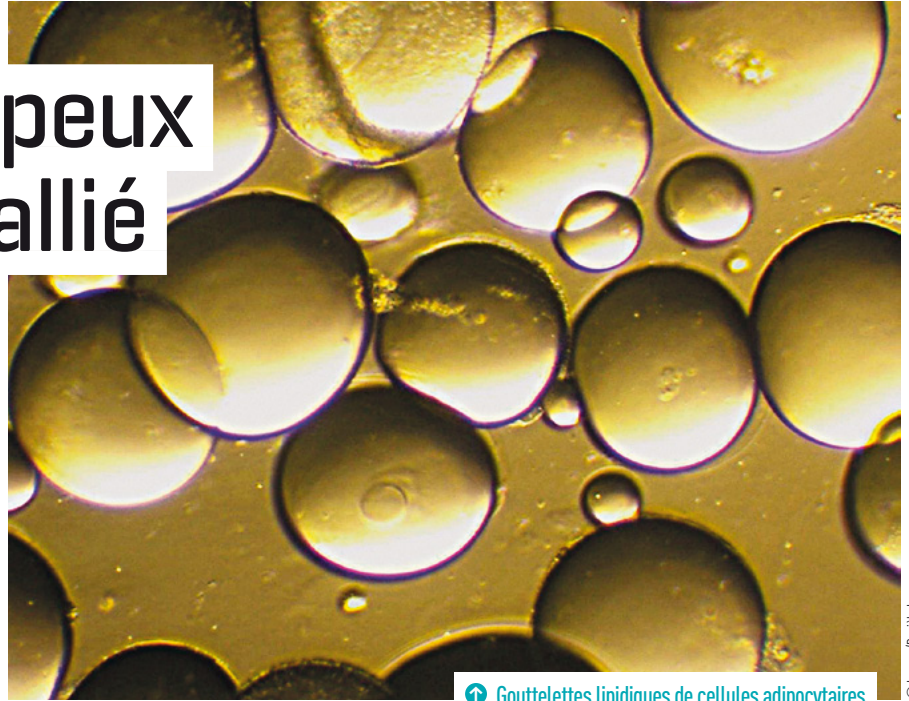


OBÉSITÉ

Le tissu adipeux devient un allié

Sous sa forme brune, le tissu adipeux pourrait favoriser la perte de poids chez les personnes obèses. Et lorsqu'il devient migrant, il pourrait être associé aux désordres métaboliques qui affectent les personnes obèses, comme le diabète de type 2. Autant de pistes explorées par les scientifiques pour développer des prises en charge novatrices de l'obésité.



↳ Gouttelettes lipidiques de cellules adipocytaires

© Inserm/Danièle Lacasa

Qui aurait parié qu'une des solutions pour lutter contre l'obésité se trouverait dans les bienfaits... du tissu adipeux ? Notre graisse corporelle recèle en effet certaines cellules, appelées « adipocytes bruns », qui ont la particularité de consommer les graisses, au contraire des adipocytes blancs, chargés de les emmagasiner. Cette distinction a piqué l'intérêt de plusieurs équipes de recherche : et si ces adipocytes mangeurs de gras pouvaient aider à lutter contre l'obésité ? « *Chez la souris par exemple, le tissu adipeux brun est bien connu : c'est l'organe de la thermorégulation. Chez l'Homme, c'est différent : les cellules adipeuses brunes sont très présentes chez les bébés puis disparaissent progressivement jusqu'à être pratiquement absentes à l'âge adulte* », explique **Christian Dani**, directeur de recherche Inserm à l'Institut de biologie Valrose, à Nice.

Cette absence est toute relative : en 2007, des scientifiques suédois ont analysé des images de tomographie PET scan, une technique d'imagerie utilisée par les oncologues afin de visualiser les masses cellulaires qui consomment une grande quantité de glucose, et ont montré que de très petites quantités de ce tissu adipeux brun se logeaient chez l'adulte le long de la trachée, autour du rein ou encore du cœur. Plus intéressant encore, un lien a été

identifié entre la quantité de tissu adipeux brun et l'obésité : les personnes obèses présentent de moins grandes quantités d'adipocytes bruns que les personnes avec un poids normal. Sur ce constat, les scientifiques ont commencé à étudier comment « activer » ces adipocytes bruns afin qu'ils consomment plus de graisse, par exemple sous l'effet du froid, de molécules pharmaceutiques spécifiques ou encore de la nutrition.

Transplanter des adipocytes

L'équipe du chercheur niçois a choisi une autre approche : comment faire pour augmenter la quantité de tissu adipeux brun chez les obèses afin que ceux-ci brûlent plus de graisse, et perdent du poids ? Réponse : fabriquer une source abondante de tissu adipeux brun puis le transplanter. « *Nous avons commencé par étudier le potentiel des cellules souches pluripotentes induites (iPS), capables de se différencier en n'importe quel type cellulaire*, décrit le scientifique. *Nous avons utilisé des fibroblastes humains, des cellules présentes dans le derme, puis nous les avons reprogrammées en cellules iPS avant d'induire une différenciation en adipocytes beiges. Ces derniers ont ensuite été amplifiés afin de disposer d'une*

source abondante. » Ces adipocytes beiges sont un troisième type de tissu adipeux, composé de quelques adipocytes bruns noyés au milieu d'adipocytes blancs. Problèmes : non seulement la génération de tissu à partir de cellules iPS prend du temps, au moins 6 mois, mais elle requiert également de modifier génétiquement les fibroblastes prélevés au tout début du processus, sans que l'on sache encore si ces modifications pourraient avoir des répercussions délétères. « *Récemment nous avons commencé à travailler sur le développement d'adipocytes beiges humains sans passer par les iPS et donc sans modification génétique. Le tissu adipeux est prélevé chez le patient puis conservé ex vivo et amplifié – un processus que nous venons de breveter* », ajoute le chercheur. Christian Dani et son équipe réalisent actuellement des tests chez la souris afin de comparer les résultats obtenus après la transplantation d'adipocytes bruns provenant d'iPS ou issus de leur nouvelle technique. Pas de grosse opération ici : les adipocytes, même organisés en tissus, sont tellement fins qu'ils peuvent être injectés en sous-cutané. « *Nous regardons si le greffon est bien toléré, pendant combien*

de temps, quels sont les effets de cette greffe sur l'obésité, mais aussi les éventuels problèmes qui peuvent survenir. Après la souris, nous passerons chez des animaux plus gros puis chez l'Homme pour les premiers essais, mais surement pas avant 5 ou 10 ans », commente Christian Dani.

Lutter contre les cellules migrantes

À Toulouse, une autre équipe française s'intéresse de près au tissu adipeux. Au STROMALab, **Coralie Sengenès**, chargée de recherche Inserm, et ses collègues tentent de comprendre l'origine de cellules graisseuses présentes en dehors du tissu adipeux, connues pour perturber le métabolisme et entraîner notamment un diabète de type 2[❖]. Jusqu'à récemment, on pensait que ces adipocytes dits « ectopiques » naissaient de précurseurs présents localement. Mais les scientifiques ont découvert que cette présence anormale était en fait le fruit de cellules dites « stromales adipocytaires », capables de migrer depuis le tissu adipeux sous-cutané vers ces sites ectopiques. « Lors d'expériences chez la souris, nous avons montré qu'une alimentation riche pendant plusieurs semaines pouvaient entraîner la libération et le déplacement d'adipocytes vers les muscles squelettiques. Le même scénario s'est produit chez des souris nourries normalement mais auxquelles on avait administré une molécule pharmaceutique connue pour libérer des cellules stromales adipocytaires : elles ont là aussi migré. Ce sont donc au moins deux voies qui permettent d'expliquer la présence

anormale de ces cellules dans d'autres tissus », décrit la scientifique. Or cette présence anormale a depuis longtemps été identifiée comme un facteur de risque de complications métaboliques : une personne dont le tissu adipeux est surtout logé sous la peau présente moins de risque qu'une personne dont le tissu adipeux entoure les viscères. De façon intéressante, certaines molécules, comme les thiazolidinediones utilisées pour traiter le diabète de type 2 mais retirées du marché en France en 2011 pour leurs effets secondaires, limitaient la libération des cellules stromales adipocytaires en dehors du tissu adipeux. « L'idée est désormais de voir si d'autres molécules pourraient agir sur les mêmes mécanismes et limiter par là-même le développement du diabète. Nous allons aussi essayer de déterminer si, chez les patients, on retrouve ces cellules migrantes dans le sang et si elles pourraient ainsi servir de biomarqueurs[❖] pour diagnostiquer ce trouble métabolique », s'enthousiasme Coralie Sengenès. Enfin, son équipe étudie les moyens qui permettraient de « réveiller » les mécanismes empêchant la libération des cellules stromales adipocytaires en dehors du tissu adipeux – de la même façon que les thiazolidinediones – afin d'éviter le développement d'un diabète de type 2 chez une personne obèse notamment. L'intérêt de ces recherches pourrait aussi s'étendre à

d'autres domaines que l'obésité. « Dans un contexte de lésions musculaires par exemple, ces cellules migrantes permettent un dialogue entre le tissu adipeux et les muscles, ce qui pourrait favoriser la régénération du muscle », envisage la spécialiste.

Autant de perspectives qui, si l'intuition des scientifiques à propos du potentiel du tissu adipeux se vérifie, pourraient bouleverser la prise en charge du diabète et ses complications d'ici une dizaine d'années. En France, en 2015, 54 % des hommes et 44 % des femmes étaient en surpoids ou obèses. Quant aux enfants de 6 à 17 ans, 4 % étaient

touchés par l'obésité. Développer de nouvelles solutions pour mieux prendre en charge ces personnes et limiter l'apparition d'un diabète de type 2 est donc non seulement un enjeu scientifique, mais également de santé publique.

Alice Bomboy

❖ Diabète de type 2. Maladie caractérisée par un taux de glucose trop élevé dans le sang (hyperglycémie), liée au développement d'une résistance à l'insuline et associée à l'obésité

❖ Biomarqueur. Paramètre physiologique ou biologique mesurable qui permet de suivre l'évolution in vivo d'une maladie ou d'un processus

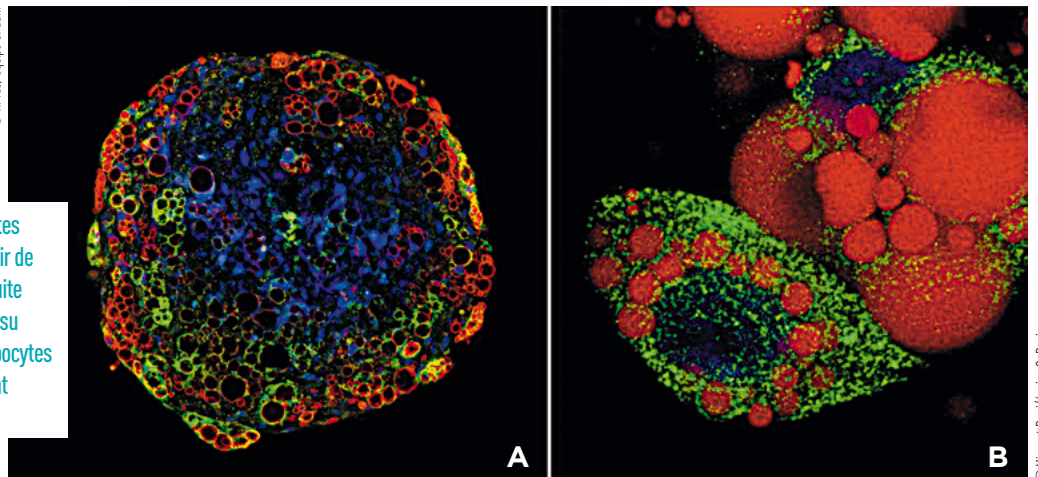
Coralie Sengenès : unité 1031 Inserm/CNRS/EFS/ENVI
Université Toulouse III - Paul Sabatier

A. Girousse et al. *Cell Rep.*, 9 avril 2019 ; doi : 10.1016/j.celrep.2019.03.038

« L'idée est désormais de voir si d'autres molécules pourraient agir sur les mêmes mécanismes et limiter par là-même le développement du diabète »

© Xi Yao / équipe C. Dani

➔ Les adipocytes avec leurs gouttelettes lipidiques (rouge) ont été générés à partir de cellules iPS humaines (A) ou obtenus suite au procédé d'amplification ex vivo du tissu adipeux humain (B). Parmi eux, des adipocytes beiges (vert). Les noyaux cellulaires sont marqués en bleu.



© Vincent Dani / équipe C. Dani