

12

Physiologie du tissu adipeux brun

La plus grande partie des réserves lipidiques du corps humain est stockée dans le tissu adipeux. Celui-ci est largement distribué dans les territoires sous-cutanés et la région intra-abdominale. Ce tissu est constitué principalement de cellules stockant les triglycérides (ou graisses de réserve) nommées adipocytes.

Deux types de tissu adipeux chez les mammifères

Si chez l'adulte humain les adipocytes sont tous très semblables, il n'en est pas de même chez le bébé. En effet, au moment de la naissance, une partie des triglycérides est localisée dans des adipocytes particuliers nommés adipocytes bruns, les autres adipocytes étant appelés adipocytes blancs. Ainsi il existe principalement 2 types d'adipocytes chez les mammifères : les blancs et les bruns (Himms-Hagen et Ricquier, 1997).

Les adipocytes blancs sont largement majoritaires chez les adultes et constituent le tissu adipeux blanc. Ces cellules sont caractérisées par une grande et unique vacuole contenant les lipides (graisse uniloculaire). Les adipocytes bruns forment le tissu adipeux brun. Ce tissu est bien connu, anatomiquement et fonctionnellement chez les rongeurs et les animaux hibernants. Cependant, si l'on sait que les adipocytes bruns humains sont identiques aux adipocytes bruns des rongeurs, la distribution anatomique du tissu adipeux brun humain et son rôle physiologique chez le nouveau-né humain sont peu connus (Himms-Hagen et Ricquier, 1997).

A la différence du tissu adipeux blanc, les dépôts de tissu adipeux brun sont richement vascularisés et les adipocytes bruns sont directement innervés par des fibres orthosympathiques. Les adipocytes bruns contiennent plusieurs gouttelettes de graisse (graisse multiloculaire) et sont principalement caractérisés par la présence d'un très grand nombre de mitochondries. Cette simple observation indique que ces cellules ont une forte capacité d'oxydation des substrats que n'ont pas les adipocytes blancs (Nicholls et Locke, 1984).

Tissu adipeux brun : un organe thermogénique

Des travaux effectués chez des rongeurs exposés au froid, des lapins nouveau-nés et des hibernants au cours du réveil ont bien démontré que la fonction du tissu adipeux brun est de produire de la chaleur pour maintenir (ou amener, dans le cas des animaux hibernants) la température du corps à 37°C. Par exemple, la température du sang qui sort du tissu adipeux brun du lapin nouveau-né est nettement plus élevée que celle du sang arrivant dans l'organe. Les adipocytes bruns humains sont morphologiquement identiques aux adipocytes bruns des rongeurs. On peut donc logiquement penser que la fonction du tissu adipeux brun des nouveau-nés humains est de produire de la chaleur et d'assurer une température corporelle normale, en particulier dans les cas où ces nouveau-nés sont exposés à une température basse (Himms-Hagen et Ricquier, 1997 ; Nicholls et Locke, 1984).

Thermogenèse, dépense énergétique et régulation du poids corporel

Le poids corporel dépend de la différence entre les apports d'énergie (c'est à dire l'ingestion d'aliments) et les dépenses d'énergie. Les dépenses énergétiques comprennent le métabolisme de base, la thermogenèse adaptative (aussi appelée thermogenèse régulatrice), et la thermogenèse provoquée par l'exercice. La thermogenèse adaptative est la dépense énergétique provoquée par des changements environnementaux comme le froid, un excès de prise alimentaire, une infection microbienne ou virale. La thermogenèse est effectuée par un certain nombre de processus biochimiques dont les bases moléculaires et génétiques ont été peu analysées. Pour les espèces homéothermes, la régulation de la température corporelle est essentielle. Cette régulation se fait par la mise en jeu de mécanismes de thermolyse ou de thermogenèse. La détection d'une variation de la température externe ou interne déclenche la mise en marche de ces mécanismes de régulation. En dehors de l'exposition au froid ou au chaud, et de l'hibernation (réservée à certaines espèces), il existe de nombreuses situations physiologiques ou pathologiques qui tendent à modifier la température corporelle et mettent en jeu des processus de thermorégulation. Ces situations sont le jeûne, la prise alimentaire, l'exercice physique, l'hypothyroïdisme ou l'hyperthyroïdisme, la prise d'alcool, la présence d'agents infectieux, la présence de phéochromocytome ou de tumeurs malignes, le syndrome d'hypermétabolisme de Luft, l'hyperthermie maligne.

La thermogenèse n'est pas seulement un processus activé ou inhibé selon la situation dans laquelle se trouve l'organisme, c'est aussi une caractéristique des cellules des animaux homéothermes qui fait que leur température corporelle est spontanément proche de la valeur de 37°C même si le corps est

exposé à une température basse. Lorsqu'un mammifère est exposé à la température de neutralité thermique (18-20°C chez l'homme), la chaleur produite correspond au métabolisme de base. La valeur de ce métabolisme standard peut être mesurée directement par la chaleur produite, ou à partir de la consommation d'oxygène. La thermogénèse est un processus résultant du métabolisme en général, et en particulier de l'oxydation des substrats carbonés. Ainsi, un accroissement de la thermogénèse peut indiquer une augmentation de l'oxydation des graisses corporelles. Inversement, une diminution de la thermogénèse peut être due à une faible oxydation des lipides corporels. Ainsi, selon son intensité, la thermogénèse peut favoriser la diminution ou l'augmentation du stock de graisses corporelles. La thermogénèse contribue donc à la régulation du poids (Ricquier, 1985).

Mécanisme de production de chaleur par les cellules

L'ensemble du métabolisme cellulaire génère de la chaleur. Chez un individu adulte au repos qui n'est pas en période de reproduction ou de lactation, toute l'énergie des aliments est perdue sous forme de chaleur via les réactions métaboliques cellulaires. Chez les animaux, l'énergie libre provient de l'oxydation des molécules alimentaires : sucres, graisses et protéines. L'oxydation de ces molécules est couplée à la réduction de certains coenzymes. L'oxydation de ces coenzymes par la chaîne mitochondriale représente un système générateur d'énergie libre sous forme d'un gradient de protons de part et d'autre de la membrane interne mitochondriale. Lorsque les mitochondries respirent, elles utilisent l'énergie du gradient de protons pour synthétiser de l'ATP par phosphorylation (théorie chimio-osmotique de Mitchell). Il y a couplage de la respiration à la synthèse de l'ATP. Cependant, ce couplage est imparfait et ne peut empêcher qu'une partie de l'énergie respiratoire soit perdue sous forme de chaleur (Nicholls et Locke, 1984, ; Klingenberg, 1990 ; Rolfe et Brown, 1997). Par ailleurs, d'autres processus comme la synthèse des protéines, le maintien des gradients membranaires de sodium et de potassium, la contraction musculaire sont couplés à l'hydrolyse de l'ATP et représentent des processus thermogéniques.

Mécanisme de production de chaleur par le tissu adipeux brun : importance de la protéine découplante UCP1

Le frisson thermique génère de la chaleur mais empêche les déplacements et mouvements du corps. La thermogénèse sans frisson (aussi nommée thermogénèse métabolique) produit de la chaleur tout en permettant à l'individu d'utiliser normalement ses muscles. Une grande partie de la thermogénèse sans frisson chez les mammifères de petite taille est faite dans le tissu adipeux brun. On sait que le mécanisme de production de chaleur par les adipocytes bruns résulte d'un découplage particulier de la respiration. En effet, la présence d'un très grand nombre de mitochondries dans les adipocytes bruns leur

permet d'oxyder rapidement des substrats. Le couplage imparfait entre la respiration et la synthèse d'ATP (cf paragraphe précédent) permet donc aux adipocytes bruns de libérer de la chaleur en quantité importante puisque ces cellules oxydent rapidement les substrats. Cependant, ces cellules sont équipées d'une protéine spécifique nommée protéine découplante ou UCP1 (pour uncoupling protein 1). Cette protéine induit un fort découplage de la respiration des adipocytes bruns et leur permet de brûler des graisses et de produire de la chaleur, au lieu de synthétiser de l'ATP. De manière remarquable, cette protéine est régulée au niveau de son activité et de son expression afin de n'être fonctionnelle que lorsqu'il y a un besoin de thermogénèse (Himms-Hagen et Ricquier, 1997 ; Nicholls et Locke, 1984).

Alors que les rôles du tissu adipeux brun et de la protéine découplante mitochondriale UCP dans la thermogénèse induite par le froid chez les rongeurs, ont été bien démontrés (Enerbäck et coll., 1997), la découverte récente de nouvelles protéines de découplage de la respiration en 1997 permet de réexaminer les mécanismes moléculaires de la thermogénèse, leur éventuelle contribution à la genèse des obésités, et surtout leur intérêt pour développer une nouvelle stratégie de recherche de médicaments contre ce type de maladie (Ravussin et coll., 1988 ; Boss et coll., 1997 ; Fleury et coll., 1997 ; Gimeno et coll., 1997 ; Millet et coll., 1997 ; Vidal-Puig et coll., 1997 ; Dong et coll., 1997 ; Solanes et coll., 1997 ; Surwitt et coll., 1997 ; Bouchard et coll., 1997).

Intérêts de l'étude du tissu adipeux brun du bébé

En fait, si la connaissance des mécanismes moléculaires de la thermogénèse des adipocytes bruns est bonne, la question de la distribution précise du tissu dans l'espèce humaine et celle des rôles du tissu dans cette espèce, sont sans réponse. La très forte capacité thermogénique des adipocytes bruns des rongeurs a été établie et il est très raisonnable de penser que les adipocytes bruns humains ont la même capacité à dissiper l'énergie sous forme de chaleur.

Un certain nombre de travaux anciens démontrent que le tissu adipeux brun est abondant chez le bébé et est très rare chez l'adulte humain. UCP1 étant une protéine spécifique des adipocytes bruns, sa détection permet de repérer les adipocytes bruns avec certitude. Toutefois, peu de travaux de caractérisation du tissu adipeux brun humain ont été faits en utilisant ce marqueur (Himms-Hagen et Ricquier, 1997). La localisation des dépôts de graisse brune chez le bébé est grossièrement connue. On peut cependant penser qu'il est important de faire une étude anatomique précise de la distribution des adipocytes bruns du bébé. Une telle étude, qui n'a jamais été faite, permettra aussi d'apprécier la quantité de tissu adipeux brun présente chez le nouveau-né humain.

La question de l'activité exacte du tissu adipeux brun du nouveau-né humain à son métabolisme est plus difficile. Il a été observé que le transfert de bébés de la température d'ambiance de 30°C à une température de 16°C s'accompagne d'un doublement de la consommation d'oxygène et d'une thermogénèse importante dont l'origine pourrait être le tissu adipeux brun (Himms-Hagen et Ricquier, 1997 ; Lean, 1992).

Plusieurs études génétiques basées sur la mesure de la fréquence de divers allèles du gène UCPI1, suggèrent que ce gène pourrait contribuer à la régulation du poids corporel humain (Cassard et coll., 1990 ; Oppert et coll., 1994 ; Clement et coll., 1996 ; Fumeron et coll., 1996). En fait, la participation directe du tissu adipeux brun des nouveau-nés humains à la thermorégulation n'a pas été vraiment étudiée. Ce travail reste à faire et implique la mise au point de protocoles analytiques ou expérimentaux particuliers (utilisation de sondes thermiques, analyse par RMN...).

En conclusion, le tissu adipeux brun est un organe capable de brûler rapidement les graisses et peut s'opposer à leur stockage. Potentiellement, ce tissu a donc un rôle anti-obésité. Outre un probable rôle du tissu adipeux brun dans le contrôle de la température corporelle et la combustion des graisses, quelques travaux récents suggèrent que la thermogénèse du tissu adipeux brun pourrait induire la satiété au niveau cérébral, la fin des prises de repas chez le bébé, et contrôler le rythme des repas (Himms-Hagen, 1995). Ces travaux suggèrent que la diminution de la température centrale induit la demande de nourriture et la prise d'aliment. La prise d'aliments activerait le tissu adipeux brun qui produit de la chaleur. L'augmentation de la température centrale déclencherait la fin de la tétée. De tels travaux doivent être poursuivis. S'ils étaient confirmés, l'importance physiologique du tissu adipeux brun dans l'équilibre énergétique des bébés serait établie.

BIBLIOGRAPHIE

BOSS O, SAMEC S, PAOLONI GA, ROSSIER C, DULLOO A, SEYDOUX J et coll. Uncoupling protein-3 : a new member of the mitochondrial carrier family with tissue-specific expression. *Febs Lett* 1997, **408** : 39-42

BOUCHARD C, PERUSSE L, CHAGNON YC, WARDEN C, RICQUIER D. Linkage between markers in the vicinity of the uncoupling protein 2 gene and resting metabolic rate in humans. *Hum Mol Genet* 1997, **6** : 1887-1889

CASSARD AM, BOUILLAUD F, MATTEI MG, HENTZ E, RAIMBAULT S et coll. Human uncoupling protein gene : structure, comparison with rat gene, and assignment to the long arm of chromosome 4. *J Cell Biochem* 1990, **43** : 255-264

CLEMENT K, RUIZ J, CASSARD-DOULCIER AM, BOUILLAUD F, RICQUIER D et coll. Additive effect of A- > G (-3826) variant of the uncoupling protein gene and the Trp64Arg mutation of the beta 3-adrenergic receptor gene on weight gain in morbid obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996 ; **20** : 1062-6

ENERBÄCK S, JACOBSSON A, SIMPSON E, GUERRA M, YAMASHITA H et coll. Mice lacking mitochondrial uncoupling protein are cold-sensitive but not obese. *Nature*. 1997, **387** : 90-94

FLEURY C, NEVEROVA M, COLLINS S, RAIMBAULT S, CHAMPIGNY et coll. Uncoupling protein-2 : a novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia. *Nat Genet* 1997, **15** : 269-272

FUMERON F, DURACK-BROWN I, BETOULLE D, CASSARD-DOULCIER AM, TUZET S et coll. Polymorphisms of the uncoupling protein (UCP) and $\beta 3$ adrenoceptor genes in obese people submitted to a low calory diet. *Int J obes* 1996, **20** : 1051-54

GIMENO R, DEMBSKI M, WENG X, DENG N, SHYJAN A et coll. Cloning and characterization of an uncoupling protein homolog. A potential modulator of human thermogenesis *Diabetes* 1997, **46** : 900-906

GONG DW, HE Y, KARAS M, REITMAN M. Uncoupling protein-3 is a mediator of thermogenesis regulated by thyroid hormone, $\beta 3$ -adrenergic agonist, and leptin. *J Biol Chem* 1997, **272** : 24129-24132

HIMMS-HAGEN J, RICQUIER D. Brown adipose tissue. In : *Handbook of obesity*. Bray G, Bouchard C, James WPT, Eds. New York : Marcel Dekker, 1997, 415-441

HIMMS-HAGEN J. Does thermoregulatory feeding occur in newborn infants ? A novel view of the role of brown adipose tissue thermogenesis in control of food intake. *Obes Res* 1995, **3** : 361-369

KLINGENBERG M. Mechanism and evolution of the uncoupling protein of brown adipose tissue. *Trends Biochem Sci* 1990, **15** : 108-112

LEAN MEJ. Brown adipose tissue and obesity. In : *Obesity : Basic Concepts and Clinical Aspects*. Belfiore F, Jeanrenaud B, Papalia D Eds. Basel : Karger, 1992 : 37-49

MILLET L, VIDAL H, ANDREALI F, LARROUY D, RIOU JP et coll. Increased uncoupling protein-2 and uncoupling protein-3 mRNA expression during fasting in obese and lean humans. *J Clin Invest* 1997, **100** : 2665-2670

NICHOLLS DG, LOCKE RM. Thermogenic mechanisms in brown fat. *Physiol Rev* 1984, **64** : 1-64

OPPERT JM, VOHL MC, CHAGNON M, DIONNE FT, CASSARD DA et coll. DNA polymorphism in the uncoupling protein (UCP) gene and human body fat. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994, **18** : 526-531

RAVUSSIN E, LILLIOJA S, KNOWLER W, CHRISTIN L, HOWARD B, BOGARDUS C. Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain. *N Engl J Med* 1988, **318** : 467-472

RICQUIER D. Thermogenèse et obésité. Mécanismes moléculaires. *Méd Sci* 1985, **1** : 147-153

ROLFE DFS, BROWN GC. Cellular energy utilization and molecular origin of standard metabolic rate in mammals. *Physiol Rev* 1997, **77** : 731-758

SOLANES G, VIDAL-PUIG A, GRUJIC D, FLIER JS, LOWELL BB. The human uncoupling protein-3 gene : genomic structure, chromosomal localization and genetic basis for short and long transcripts. *J Biol Chem* 1997, **272** : 25433-25436

SURWIT RS, WANG S, PETRO AE, SANCHIS D, RAIMBAULT S et coll. Diet-induced changes in uncoupling proteins in obesity-prone and obesity-resistant mouse strains. *Proc Natl Acad Sci* 1998, **95** : 4061-4065

VIDAL-PUIG A, SOLANES G, GRUJIC D, FLIER JS, LOWELL BB. UCP3 : an uncoupling protein homologue expressed preferentially and abundantly in skeletal muscle and brown adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 1997, **235** : 79-82