

**Article Actifs Magazine :**
**« Vices et Vertus du gras : nouvelles stratégies d'action pour un corps sain »**

La progression du surpoids et de l'obésité, à l'origine de l'explosion des maladies métaboliques chroniques, constitue un problème majeur de santé publique. Le surpoids et l'obésité définis selon les valeurs d'indice de masse corporelle (IMC) (Tableau I) se traduit, selon l'OMS, par une accumulation anormale ou excessive de tissu adipeux pouvant nuire à la santé. En France, selon l'enquête épidémiologique ObEpi 2012, près d'un français sur deux serait en surcharge pondérale. Dans le monde, selon des données de 2016 de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), plus de 1,9 milliard d'adultes, soit 39% de la population, sont en surpoids et plus de 650 millions des personnes (13% de la population) sont obèses. La situation est de plus en plus alarmante en raison de l'apparition de formes d'obésités de plus en plus sévères et de plus en plus précoces. En 2016, 41 millions d'enfants de moins de 5 ans étaient en surpoids ou obèses et plus de 340 millions d'enfants et d'adolescents âgés de 5 à 19 ans étaient en surpoids ou obèses (données OMS). L'obésité est ainsi devenue la première maladie non infectieuse de l'Histoire et est qualifiée de « Pandémie » au vu de son augmentation croissante dans le monde entier.

**Tableau 1 : Classification en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC) selon l'OMS**

Classification	Valeur de l'IMC (en kg/m <sup>2</sup> )
<b>Insuffisance pondérale</b>	<b>&lt; 18,5</b>
Insuffisance pondérale sévère	< 16,5
Insuffisance pondérale modérée	16,00 – 16,99
Insuffisance pondérale légère	17,00 – 18,49
<b>Corpulence normale</b>	<b>18,50 – 24,99</b>
<b>Surpoids</b>	<b>≥ 25,00</b>
Pré-obésité	25,00 – 29,99
<b>Obésité</b>	<b>≥ 30,00</b>
Obésité de classe I	30,00 – 34,99
Obésité de classe II	35,00 – 39,99
Obésité de classe III	≥ 40,00

Au cœur de cette urgence sanitaire mondiale, le tissu adipeux, communément appelé « Gras » devient la cible numéro une. Ainsi, l'amélioration des connaissances sur la biologie et le métabolisme de ce tissu est primordiale pour une meilleure compréhension de l'obésité et des pathologies qui lui sont associées ainsi que pour le développement de nouvelles stratégies préventives et/ou curatives.

Le tissu adipeux se décline en différentes « couleurs » et localisations anatomiques. Le corps humain est composé de *tissu adipeux blanc* qui est l'un des tissus les plus abondants. En plus de son rôle protecteur et d'isolant, le tissu adipeux constitue la première source de réserve énergétique de l'organisme. Il se divise en tissu adipeux sous-cutané et en tissus adipeux profonds, autour des viscères. Le dépôt sous-cutané représente 80% de la masse adipeuse chez un individu sain. Le *tissu adipeux brun* aux fonctions thermogéniques, abondant chez le nouveau-né, est présent de manière plus rare et plus localisée chez l'adulte. Plus récemment, le *tissu adipeux beige*, au phénotype et aux fonctions mixtes, a été visualisé en dépôts disséminés dans le tissu adipeux blanc.

De manière générale, la répartition anatomique du tissu adipeux varie en fonction de l'âge et du sexe de l'individu. Chez l'homme, il représente 15 à 20% de la masse corporelle et est souvent qualifié de type androïde. Il est localisé dans la région abdominale et en particulier en intra-abdominal autour des viscères. En cas d'excès, il est considéré comme un facteur de risque majeur de développement de maladies cardiovasculaires et du Syndrome Métabolique. Chez la femme, il représente entre 20 à 25% de la masse corporelle et est plus volontiers de type gynoïde, situé majoritairement au niveau des membres inférieurs, des fesses, des hanches et des cuisses. Les conséquences de sa surabondance sont plus d'ordre rhumatologique. Au cours du vieillissement notamment après la ménopause, en partie due aux variations hormonales, les dépôts adipeux se redistribuent préférentiellement vers la région abdominale conduisant progressivement vers un phénotype androïde.

Le tissu adipeux se caractérise également par une très grande plasticité et hétérogénéité cellulaire. L'adipocyte, cellule centrale du tissu adipeux, a été très étudié depuis une soixantaine d'années. Cette cellule est considérée comme « l'usine » de synthèse et de stockage des lipides sous forme de triglycérides. De forme sphérique, elle est constituée d'une volumineuse gouttelette lipidique, entourée par une mince couronne cytoplasmique, qui repousse le noyau à la périphérie de la cellule. Chez l'adulte, la quantité de masse grasse est principalement orchestrée par le volume de ces cellules qui varie avec l'âge et le statut pondéral de l'individu. Ce dernier peut tripler voire quadrupler en cas d'augmentation des masses adipeuses. La durée de vie d'un adipocyte est en moyenne de dix ans et seulement 10% de ces cellules seraient renouvelées chaque année. Outre les adipocytes, le tissu adipeux renferme dans sa fraction dite stroma vasculaire (FSV), d'autres types cellulaires dont des cellules souches et des précurseurs appelés préadipocytes pouvant être recrutés. Le tissu adipeux est également composé de cellules vasculaires (cellules endothéliales et péricytes) et de cellules immunitaires (macrophages et lymphocytes) qui viennent enrichir et animer le tissu adipeux d'un point de vue métabolique et immuno-inflammatoire.

Le tissu adipeux n'est aujourd'hui plus regardé comme un simple réservoir de graisses aux seules vertus énergétiques. En effet, depuis la mise en évidence de sa fonction endocrine en 1994 avec le clonage du gène de la leptine, il est désormais reconnu comme un véritable « organe » doté d'activités autocrines, endocrines et métaboliques. Les molécules produites

par le tissu adipeux, regroupées sous le terme générique d'« adipokines » sont nombreuses et jouent de multiples rôles biologiques. On peut citer à titre d'exemple la leptine impliquée dans la régulation de la prise alimentaire et de la sensation de satiété, l'adiponectine aux propriétés anti-inflammatoires et insulino-sensibilisatrices, ainsi que d'autres cytokines et chimiokines impliquées dans de nombreux processus immunitaires. Ainsi, outre ses interactions de proximité, le tissu adipeux, via ses produits de sécrétion ou adipokines, est capable de dialoguer à distance avec d'autres organes et tissus.

Ces dernières années, de nombreux travaux de recherche ont porté sur l'étude du dialogue entre le tissu adipeux et le microbiote intestinal. Le tissu adipeux pourrait jouer un rôle dans la régulation de l'homéostasie intestinale. A contrario, la flore intestinale pourrait également interagir avec le tissu adipeux et participer à la physiopathologie de l'obésité et de ses complications cardiométaboliques. En effet, on sait maintenant que la composition bactérienne du microbiote des personnes obèses diffère de celle des personnes ayant un poids normal. Des expériences de transplantation de microbiote ont révélé que des souris dépourvues de germes et recevant la flore intestinale venant de personnes obèses développaient alors une obésité associée à une résistance à l'insuline. Par ailleurs, l'absence de microbiote ou sa suppression par un traitement aux antibiotiques préviendrait le développement d'une obésité et des complications associées chez des souris bénéficiant d'une alimentation riche en calories. Le microbiote intestinal selon sa composition pourrait influencer sur le développement du tissu adipeux beige aux propriétés thermogéniques.

Plus récemment, d'autres travaux se sont intéressés au tissu adipeux sous cutané intimement lié au derme de la peau, appelé hypoderme dont l'implication dans la biologie cutanée est désormais mieux décryptée. Cette contiguïté des deux tissus suggère la possibilité d'interactions cellulaires et moléculaires importantes. Le tissu adipeux, via sa production d'adipokines, jouerait un rôle dans la régulation de la croissance du follicule pileux dans la peau et influencerait l'activité des fibroblastes dermiques en régulant la production de collagène et d'acide hyaluronique, qui, on le sait, est diminuée au cours du processus de vieillissement. Ainsi, plusieurs manifestations ou maladies cutanées telles que l'alopecie ou la dermatite atopique seraient associées à des défauts de type inflammatoire et dérèglements du fonctionnement du tissu adipeux sous-cutané.

Au-delà des impacts nutritionnels et génétiques, de nombreux facteurs hormonaux et environnementaux tels que le stress, l'alcool et le tabagisme peuvent favoriser les altérations du tissu adipeux et le développement de l'obésité et de ses complications. A titre d'exemple, le tissu adipeux est une zone privilégiée de stockage de certains contaminants et polluants de l'environnement au caractère lipophile. Le tissu adipeux blanc exerce un rôle protecteur en cas d'exposition aigüe en retenant les polluants au sein de l'organisme. Cependant, cette accumulation de polluants peut avoir des effets délétères sur sa biologie et son métabolisme ainsi que sur ceux des tissus et organes voisins exposés potentiellement aux effets chroniques de ces polluants. En effet, toute modulation du tissu adipeux, comme cela peut être observé au

cours d'une phase d'amaigrissement, est susceptible de conduire à un relargage au niveau systémique des polluants accumulés.

Ainsi, le tissu adipeux devient une des cibles majeures de la recherche industrielle. En effet, les industries de la Santé, de la Nutrition, de la Cosmétique et de l'Esthétique, face notamment à l'endurcissement de la réglementation et à la pression des consommateurs devenus plus exigeants sur l'efficacité des produits et la véracité scientifique des allégations, sont à la recherche de nouveaux leviers d'innovation pour se démarquer de la concurrence. Le tissu adipeux devient donc pour eux une source d'innovation et de nouvelles stratégies d'action.

Les premières stratégies d'action, et les plus connues, sont à visée quantitative puisque leur but est de limiter l'expansion du tissu adipeux. Cette dernière est déterminée par deux phénomènes majeurs : l'« hypertrophie adipocytaire » correspondant à une augmentation de la taille de l'adipocyte mature et l'« hyperplasie adipocytaire » consistant au recrutement de précurseurs adipocytaires ou préadipocytes et à leur différenciation en cellules matures. L'hypertrophie adipocytaire est sous le contrôle de deux processus que sont la lipogenèse et la lipolyse, le premier favorisant le stockage intra-adipocytaire de lipides sous forme de triglycérides et le second conduisant à l'hydrolyse de ces triglycérides stockés et à la libération de substrats énergétiques que sont les acides gras libres. Ainsi, pour limiter l'expansion adipeuse, il conviendrait de limiter la lipogenèse et/ou de stimuler la lipolyse sous réserve d'une utilisation optimale des acides gras libérés afin de ne pas favoriser le développement d'un état de résistance à l'insuline. Pour limiter l'hyperplasie adipocytaire, il faut agir plus en amont, au niveau des précurseurs adipocytaires et bloquer leur engagement dans le processus de différenciation adipocytaire ou adipogenèse qui leur permet d'atteindre un phénotype mature et d'acquérir progressivement les équipements nécessaires pour exercer leurs fonctions lipogénique et lipolytique et sécréter des adipokines. Là encore, inhiber la différenciation des préadipocytes pourrait contribuer au développement d'une insulino-résistance. Aujourd'hui, une des stratégies d'action les plus étudiées pour limiter l'expansion adipeuse est de favoriser la différenciation des précurseurs adipocytaires vers un phénotype beige, cellules caractérisées par un métabolisme mitochondrial accru et des propriétés thermogéniques. Contrairement au phénotype blanc, les cellules adipeuses de couleur beige ont la particularité de « brûler » les graisses plutôt que de les stocker /déstocker.

Les stratégies d'action sur le tissu adipeux peuvent également être à visée qualitative en modulant le microenvironnement de ces cellules qui peut impacter leur métabolisme. En effet, il est désormais reconnu que l'obésité et le vieillissement sont tous deux caractérisés par une inflammation chronique bas grade du tissu adipeux. Cette dernière n'est pas sans conséquences puisqu'elle favorise l'accumulation de protéines matricielles rigidifiant le tissu adipeux. Cet état fibro-inflammatoire peut altérer le métabolisme adipocytaire en inhibant l'activité lipolytique et déréguler la sécrétion d'adipokines, notamment de leptine et d'adiponectine. Ainsi, il conviendrait dans un premier temps d'améliorer cet environnement

fibro-inflammatoire afin de restaurer un métabolisme normal aux cellules adipeuses. Le préadipocyte constitue une des cibles d'action puisque plusieurs travaux de recherche l'ont identifié comme un des acteurs cellulaires majeurs responsables du développement de cet état fibro-inflammatoire du tissu adipeux.

Enfin, outre leur besoin d'identifier de nouvelles stratégies d'action sur le tissu adipeux, les industriels sont en quête d'outils et de modèles d'étude innovants, à haute valeur biologique leur permettant de se rapprocher des conditions *in vivo* afin de mieux évaluer l'efficacité de leurs produits sur des cibles prédéfinies pour en décrypter le mode d'action.

C'est tout l'enjeu que s'est donné le jeune start-up toulousain, D.I.V.A. Expertise, spécialiste de la modélisation et de la caractérisation biologiques du tissu adipeux.

A partir de prélèvements de tissus adipeux d'origine exclusivement humaine, collectés dans le respect des règles éthiques et en accord avec la réglementation en vigueur, l'équipe de recherche de D.I.V.A. Expertise isole et cultive les différents types cellulaires constitutifs de ce tissu dans des conditions proches de celles observées *in vivo*. En effet, la modélisation 3D s'affiche comme une des ambitions de la recherche de D.I.V.A. Expertise. Aujourd'hui, les modèles d'étude en 3D sont jugés plus performants car ils miment davantage l'architecture des tissus vivants et sont plus représentatifs des interactions cellulaires. Les chercheurs de D.I.V.A. Expertise ont développé un modèle d'étude 3D des adipocytes matures humains enrobés dans une matrice exogène et cultivés dans un milieu nutritif spécifique permettant de préserver leur survie et leur métabolisme pendant plusieurs jours. En conditions classiques de culture cellulaire, du fait de leur volumineuse gouttelette lipidique et de leur extrême fragilité, les adipocytes meurent et éclatent rapidement, au bout de quelques heures. Grâce à ce procédé, il est désormais possible d'étudier les fonctions et le métabolisme (lipogénèse, lipolyse, fonction endocrine, sensibilité à l'insuline) de ces adipocytes matures dont les caractéristiques du donneur sont conservées et d'évaluer l'effet d'un traitement répété ou de plusieurs jours d'ingrédients actifs sur ces paramètres biologiques. L'équipe développe aussi des modèles d'étude de culture d'explants de tissus adipeux humains dans un milieu nutritif maintenant leur survie pendant plusieurs jours. Ce modèle d'explant a pour avantage biologique d'intégrer tous les types cellulaires présents au sein du tissu et de préserver *in vitro* les caractéristiques du donneur de tissu.

Parallèlement, l'équipe de D.I.V.A. Expertise met au point des méthodes de culture adaptables aux différents modèles d'étude en reproduisant les conditions physiopathologiques du vivant, telles que celles observées dans des contextes de surpoids et d'obésité, de vieillissement ou encore d'exposition à un stress environnemental. A titre d'exemple, la modélisation d'un état fibro-inflammatoire du tissu adipeux est proposée selon deux approches, d'une part en cultivant des préadipocytes en présence d'un ensemble de facteurs sécrétés par des macrophages humains et d'autre part, en incorporant des fibres natives de collagène isolées directement du tissu adipeux humain dans la matrice exogène enrobant les adipocytes matures mimant ainsi les contraintes mécaniques. L'équipe travaille également sur la modélisation et la caractérisation des effets délétères de différents stress environnementaux, tels que la pollution atmosphérique ou le tabac sur la biologie adipeuse.

La majorité de ces modèles expérimentaux innovants est multi-paramétrique permettant l'étude de plusieurs fonctions et/ou biomarqueurs de manière simultanée et a été développée en plaques de culture de 96 puits afin d'être compatibles pour des activités de criblage à moyen et haut débit.

Ainsi, l'amélioration des connaissances sur le tissu adipeux et les progrès en ingénierie cellulaire et tissulaire ont permis de faire évoluer la vision du rôle et des fonctions biologiques de ce tissu qui ne doit plus être considéré comme un tissu inerte mais qui doit être appréhendé comme un véritable organe endocrine d'une très grande complexité sur les plans structurel et fonctionnel. Ceci devrait permettre de proposer de nouvelles stratégies d'action afin de pouvoir réguler non seulement la quantité mais également de moduler la qualité du tissu adipeux.

Figure 1 : Prédipocytes humains différenciés (noyaux cellulaires en gris et gouttelettes lipidiques en jaune orangé) (image réalisée en partenariat avec Imactiv-3D)

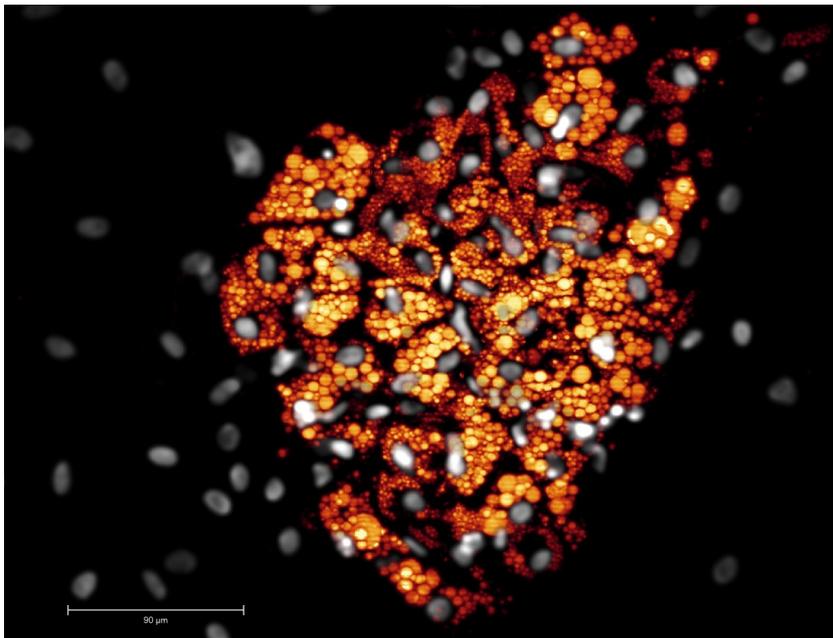


Figure 2 : Préadipocytes humains en conditions fibro-inflammatoires (noyaux cellulaires en bleu, collagène I en vert et gouttelettes lipidiques en rouge-orangé) (image réalisée en partenariat avec Imactiv-3D)

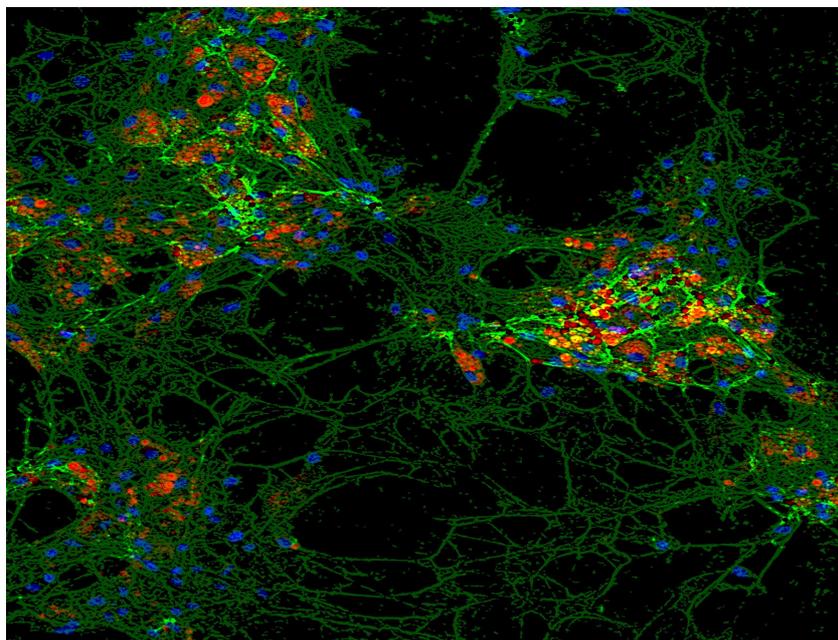


Figure 3 : Réseau de collagène IV dans un explant de tissu adipeux humain (collagène VI en vert, noyaux cellulaires en bleu) (image réalisée en partenariat avec Imactiv-3D)

