Chapitre 1
Comprendre

1. Tout excès de graisse cache un dérèglement métabolique

Il n'y a pas une obésité, un type unique de graisse dont la cause serait trop manger ou ne pas assez bouger, mais des obésités différentes et des types de graisses différents. Ces masses graisseuses anormales se répartissent sur le corps non pas au hasard mais selon des lois précises : elles se créent et évoluent en fonction de mécanismes particuliers et sont provoquées par des dérèglements identifiables. Ce sont ces dérèglements que le médecin peut et doit être en mesure de corriger.

La surcharge graisseuse ou l'obésité ne sont donc pas seulement le surpoids provoqué par une accumulation excessive de graisse, mais bien plutôt la perte d'harmonie infligée à une ou plusieurs parties du corps par le développement excessif d'un territoire graisseux.

Or la nature nous donne toujours des signes : par exemple si le ventre s'arrondit, cela correspond forcément au dérèglement d'une fonction métabolique particulière, dérèglement qui ne peut être le même lorsque les cuisses s'engainent d'une graisse froide et globuleuse.

La clé pour reconnaître les différentes sortes d'adiposité réside dans l'identification exacte du type de graisse, la compréhension des mécanismes déréglés et leur correction.

2. La graisse se dépose sur le corps en fonction du dérèglement qui la provoque

Dès 1947, le célèbre professeur Jean Vague[3], aujourd'hui membre éminent de l'Académie de médecine proposait une description anthropométrique des obési-

3. Vague J, « La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité », Press. Méd., 1947, 55, 339-340.

tés, en distinguant les « obésités androïdes », plus fréquentes chez les hommes, pour les graisses situées au dessus du disque lombaire L4-L5, et les « obésités gynoïdes », plus fréquentes chez les femmes, pour les graisses situées au dessous de cette ligne L4-L5 (ligne séparant la 4e vertèbre lombaire de la 5e). Mais c'est à un autre médecin français, le docteur Jacques Moron[4] que revient en 1974 la paternité de l'approche morphologique des obésités et des descriptions cliniques de leurs différents types.

Le corps harmonieux

Le corps normal

Un corps normal est harmonieux. Quelle que soit la race et quelles que soient les modes et les mœurs en vigueur, le corps de l'homme ainsi que celui de la femme répondent à des constantes de proportions. La femme a une silhouette gynoïde : le périmètre de son bassin est égal ou légèrement supérieur au périmètre de sa poitrine. L'homme a une silhouette androïde : le périmètre de son bassin est inférieur au périmètre de sa cage thoracique.

Ces données n'évoluent pas dans le temps, comme le montrent les résultats des deux dernières campagnes nationales de mensurations effectuées en 1970 et en 2006, alors que d'autres éléments du corps humain changent, en particulier la taille puisque, durant cette même période, le français moyen a grandi (les femmes de 2,1 cm et les hommes de 5,5 cm) et le tour de taille (+ 5 à 9 cm pour les femmes, et + 5 cm pour les hommes).

Les critères de l'harmonie

L'harmonie du corps est facile à définir et la perte d'harmonie facile à reconnaître. Ce que l'œil voit est confirmé en quelques secondes à l'aide d'un simple mètre ruban de couturière, à partir des trois mensurations basiques : tour de poitrine, tour de taille et tour de bassin. Sans oublier deux mensurations complémentaires importantes : tour du haut des cuisses et tour de cuisses à mi-hauteur. Ces mesures permettent un diagnostique sans appel : harmonie ou perte d'harmonie.

En fonction du genre

- Chez la femme.

  Un corps féminin harmonieux correspond à un certain nombre de constantes :

  – le tour de bassin ne doit pas dépasser de plus de 5 cm le tour de poitrine ;

4. Moron J, Guide pratique des obésités, Paris, Maloine, 1974 ; La Clef du poids, Paris, Robert Laffont, 1974.

- le tour de taille doit être inférieur de 30 cm au tour de bassin ;
- le tour du haut de cuisse doit être inférieur de 10 cm au tour de taille.

Ainsi, une femme dont le corps est harmonieux et dont le tour de poitrine est de 90 cm aura un périmètre de bassin de 95 cm et un tour de taille de 65 cm. Ce tour de taille peut bien sûr évoluer selon qu'il y a eu ou non grossesse (1 cm en moyenne de plus par grossesse). Le périmètre du haut des cuisses sera de 55 cm et celui de mi-cuisse de 44 cm.

- Chez l'homme.

  L'harmonie du corps masculin, quant à elle, se définit à travers deux mesures :

  - le tour de bassin doit être inférieur de 5 cm au tour de poitrine ;
  - le tour de taille doit être inférieur de 15 cm au tour de poitrine.

  Ainsi un homme normalement constitué et en bonne santé dont le périmètre thoracique mesure 100 cm aura un tour de taille de 85 cm et un tour de bassin de 95 cm.

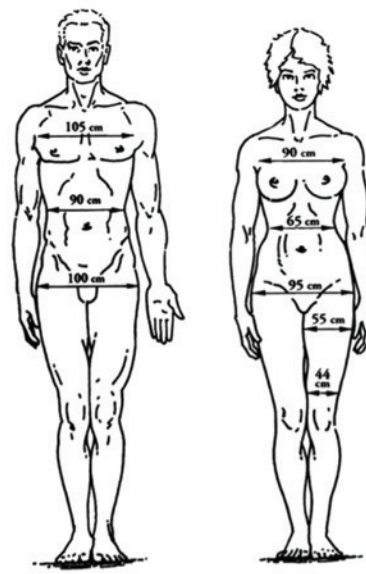


Fig. 1 – Le corps harmonieux homme/femme
Les chiffres ne sont mentionnés qu'à titre d'exemple

La récente campagne nationale de mensurations, dont les résultats ont été officialisés en 2006, apporte un éclairage intéressant sur l'évolution morphologique des français et des françaises.

La française moyenne pèse 62,4 kilogrammes et mesure 162,5 cm. Son tour de poitrine est de 93,7 cm, son tour de bassin de 100,2 cm et son tour de taille de… 79,9 cm ! Les constantes de proportions sont donc respectées pour les mesures du tour de bassin et du tour de poitrine, mais il y une nette évolution du tour de taille qui, malheureusement, correspond à l'évolution des courbes de poids de la population française : la femme française grossit de l'abdomen.

On observe finalement une évolution moindre pour l'homme dont le tour de bassin moyen est de 99,9 cm et le tout de taille de 89,4 cm.

La perte d'harmonie

La perte d'harmonie définit le type d'obésité. Lorsque l'on grossit et que la graisse devient excédentaire dans certaines parties du corps, les constantes de mensurations précédemment décrites ne se vérifient plus et le corps perd son harmonie naturelle. À la question rituelle « d'où avez-vous grossi ? », la réponse de mes patients est souvent « de partout ». Certes, il peut arriver que cela soit vrai mais, la plupart du temps, cette réponse un peu hâtive ne correspond pas à la réalité. Avec un peu d'attention (ou d'expérience), on s'aperçoit rapidement que la perte de l'harmonie se fait au détriment d'une ou plusieurs régions du corps. Pour certains (de plus en plus nombreux), la graisse envahit tout l'abdomen : le ventre est entièrement distendu et arrondi comme un tonneau. Pour d'autres, le buste reste normal mais ce sont les quatre membres qui sont enveloppés d'une épaisse couche de graisse. Pour d'autres encore, la graisse enveloppe le bassin et le haut des cuisses : c'est la fameuse « culotte de cheval ». Et pour d'autres, la graisse envahit les joues, épaissit le cou, les épaules et le thorax… On pourrait, pour simplifier, utiliser cette formule : « Dis-moi où est ta graisse et je te dirai de quoi tu souffres ! »

Et de fait, l'analyse de cette dysharmonie permet une première identification des facteurs responsables et permet déjà d'envisager de soigner la cause et non simplement les effets : on cherchera à s'attaquer aux dépôts de graisse anormaux et non seulement aux kilos en trop, car cela ne signifie rien. Il s'agira, en d'autres termes, de mincir plutôt que de maigrir. Prenons ainsi l'exemple d'une jeune femme dont la silhouette est déséquilibrée par la présence d'une importante graisse glutéale, c'est-à-dire par ce qu'on appelle communément une « culotte de cheval ». Si cette personne s'impose un régime alimentaire strict, donc hypocalorique, elle verra bien sûr la balance décliner une baisse de son poids. Mais sa satisfaction s'arrêtera là : car le poids qu'elle aura perdu sera au détriment du haut de son corps (bras, cou, thorax, seins), mais pas de ses cuisses. Autrement dit, elle changera la taille de ses corsages mais pas celle de ses pantalons… Son problème étant d'origine hormonale et non alimentaire, elle aura diminué la masse de tissu adipeux sensible à l'alimentation (celle du haut du corps) mais pas

la masse de tissu adipeux perturbé par son dérèglement hormonal (celle de ses cuisses).

On peut dire ainsi qu'un amaigrissement est quantitatif, alors qu'un amincissement est qualitatif : il ne sert à rien de maigrir pour perdre des kilos, il faut plutôt mincir pour retrouver une ligne harmonieuse en traitant la cause responsable.

Quatre lois

Voici quatre lois simples pour identifier le type de graisse.

La loi de la localisation

La graisse se dépose sur le corps en fonction de la ou des causes qui la provoquent. Autrement dit, si vous voulez connaître la cause de votre excès pondéral, vous devez vous examiner attentivement et faire l'inventaire topographique de votre tissu adipeux, afin de repérer notamment s'il se situe sur :

- l'abdomen, tout l'abdomen, c'est-à-dire aussi sur les flancs ou le dos, ou seulement le devant de l'abdomen ;
- les membres, c'est-à-dire les cuisses, les jambes et les bras ;
- le haut du corps, c'est-à-dire le cou, le visage et les épaules.

La loi de l'aspect

Chaque type de graisse possède des caractéristiques qui lui sont propres. Entendez par là que chaque type de graisse a une couleur, une température et une texture spécifiques. Certaines sont blanchâtres, d'autres rosacées. Certaines sont chaudes au toucher, d'autres froides et parfois mêmes glacées. Il existe des graisses denses, compactes, fermes ; d'autres, au contraire, sont spongieuses ou granuleuses. À vous de toucher, de palper et de définir ces caractéristiques.

Cet examen des caractéristiques physiques du tissu adipeux peut aussi être complété par le pincer du pli cutané : le pli cutané est la masse de peau et de graisse qui, pressée entre le pouce et l'index, se sépare du plan musculaire. L'épaisseur de ce pli renseigne sur le volume de graisse et sa profondeur. En cours de traitement, elle permet de suivre l'évolution de la couche graisseuse.

La loi des symptômes

À chaque type de graisse correspond un dérèglement et donc au moins un signe spécifique. Tout dérèglement métabolique s'accompagne d'un ou plusieurs symptômes. Il y a donc toutes les chances pour que, si votre surcharge pondérale provient d'un dérèglement métabolique, votre organisme vous envoie des

signaux de détresse. Ces signaux sont multiples. Ils seront analysés en détail dans les descriptions des différents types de graisses. Citons simplement ici les plus évocateurs : le ballonnement de fin de repas, l'envie de dormir après le déjeuner, la frilosité ou l'excès de chaleur, les coups de pompes ou les fringales sucrées, etc.

Cette loi est fondamentale non seulement pour établir un diagnostic de la cause, mais aussi pendant et après le traitement. En effet, la disparition du symptôme permet de s'assurer de l'efficacité de l'action ou, plus tard, de contrôler l'apparition de rechutes éventuelles.

- *La loi de l'évolution*

La graisse naît et évolue en fonction de la ou des causes qui la provoquent. En d'autres termes, tout excès de graisse a une histoire dont il est important de reconstituer les épisodes : à quel moment de votre vie avez-vous commencé à grossir ? Dans quelles circonstances ? Comment ce déséquilibre a-t-il évolué ? Quand s'est-il aggravé : dans les périodes de stress, au moment d'une grossesse ou de la ménopause, à l'occasion d'un traitement médicamenteux ? Par ailleurs, existe-t-il un terrain familial ? Y a-t-il, dans votre famille paternelle ou maternelle, dans votre génération (frère, sœur, cousin, cousine) ou dans celle de vos parents (père, mère, oncle, tante), voire dans celle de vos grands-parents, des personnes qui souffrent du même problème que vous ?

Essentielles, ces quatre lois permettent d'établir un classement des différentes familles de surcharges pondérales. C'est ce classement que nous passerons en revue dans la quatrième partie de ce livre.

Cette partie est un peu technique. Toutefois, que le lecteur se rassure : tout est expliqué clairement, avec des termes simples et des descriptions accessibles à tous. Je suis un médecin clinicien, et non un scientifique. Mon intention est de vous apporter les clés pour une meilleure compréhension des mécanismes qui peuvent être impliqués dans la constitution des amas graisseux anormaux et donc disgracieux, et de vous permettre ainsi de trouver les meilleures solutions pour les faire disparaître.

Les méthodes miracles pour maigrir n'existent pas. La maladie et la famine font maigrir, les régimes qui affament font maigrir. La guérison de la maladie et le retour à une alimentation normale après les affres du régime entraînent immanquablement le retour au poids antérieur, si ce n'est à un poids supérieur au poids antérieur. Qui n'a pas perdu 5 ou 10 kilos en s'astreignant à un régime restrictif hypocalorique, et repris, dès le retour à une alimentation normale, ces 5 ou 10 kilos assortis d'un bonus pondéral de 3 ou 5 kilos ?

Mon propos est de vous apporter la démonstration que mincir est possible : il passe par la compréhension des mécanismes biologiques perturbés et par leur

correction. La restauration des équilibres biologiques permet ainsi le retour à une silhouette harmonieuse.

3. La graisse et le tissu adipeux

La graisse est une réserve d'énergie

La graisse représente 18 à 25 % de la masse corporelle de l'homme, et 25 à 30 % de la masse corporelle de la femme. Elle constitue pour notre corps la principale réserve d'énergie, et est essentiellement destinée au travail musculaire ; elle sert de carburant de dépannage lorsque celui apporté par le repas fait défaut, notamment la nuit, pendant le sommeil, lorsque l'on saute un repas, ou en cas d'effort musculaire prolongé. La graisse est donc une énergie que le corps met de côté en prévision d'éventuels besoins, de manière à permettre un fonctionnement sécurisé durant les 24 heures du nycthémère[5], ou pour faire face au manque d'alimentation. Elle représente environ 150 000 calories pour un homme de 80 kilogrammes ou une femme de 60 kilogrammes. Pour l'anecdote, cela devrait assurer, du moins en théorie, une survie de 2 mois !

Elle est constituée de sucres et d'acides gras

Le tissu adipeux est un véritable organe d'abord constitué de cellules appelées « adipocytes ». Nous en possédons entre 25 et 45 milliards, et leur nombre demeure à peu près constant à l'âge adulte si aucun processus pathologique ne vient les perturber.

Ces cellules apparaissent pendant la vie embryonnaire, après transformation de fibroblastes génétiquement prédestinés[6] en pré-adipocytes qui se multiplient, puis deviennent des adipocytes. Mais tous les pré-adipocytes ne se transforment pas en adipocytes pendant le développement de l'embryon : la différenciation peut se faire plus tard, après la naissance et même à l'âge adulte, sous l'influence de différentes hormones, comme la TSH (hormone hypophysaire), l'insuline (hormone pancréatique), la triiodothyronine ou T3 (hormone thyroïdienne), les catécholamines (hormones surrénaliennes), la testostérone et les œstrogènes (hormones stéroïdes) extérieures au tissu adipeux et apportées par voie sanguine, et d'autres facteurs produits au sein même du tissu adipeux (cytokines, eicosanoïdes, phospholipides, etc.) et agissant de manière autocrine, c'est-à-dire dans les cellules qui les ont produites, ou de manière paracrine, c'est-à-dire sur les cellules de voisinage, ainsi que des hormones appelées adipokines (leptine, adiponectine, Tnf alpha…)

5. Le nycthémère est la durée de 24 heures consécutives.
6. Les fibroblastes sont des cellules souches de réserve servant à produire différents types de cellules. Si certaines conditions sont réunies, elles pourront se transformer en cellules graisseuses et ainsi en augmenter le nombre.

qui agissent de manière endocrine, c'est-à-dire à distance du tissu où elles sont fabriquées.

La transformation de pré-adipocytes en adipocytes peut même être déclenchée par certains éléments de l'alimentation[7].

Le volume des adipocytes est variable d'une région à l'autre du corps. Leur taille moyenne est comprise entre 65 et 85 microns (1 micron correspond à 1 millième de millimètre). Les petits adipocytes ont une taille qui varie de 18 à 65 microns et les gros adipocytes de 85 à 125 microns. Un adipocyte pèse environ 3(-10) grammes (soit 3 dix milliardièmes de gramme) et contient 0,5 ng de graisse (soit un demi milliardième de gramme). Ses dimensions et son poids peuvent atteindre quatre fois la valeur normale. Lorsque tous les adipocytes d'une région sont remplis, et qu'est atteinte la dimension critique de 120 microns, des pré-adipocytes de réserve peuvent alors être transformés en adipocytes. On passe ainsi du processus d'hypertrophie (remplissage excessif) à celui d'hyperplasie (multiplication du nombre d'adipocytes), et cela peut avoir des conséquences déterminantes sur le développement du tissu adipeux et sur les possibilités thérapeutiques de correction :

- Tant qu'on demeure dans un processus hypertrophique, la capacité de stockage des adipocytes étant limitée, le pallier de remplissage maximum sera atteint lorsque tous les adipocytes seront remplis ; la prise de poids ne dépassera pas une certaine limite. Dans cette configuration, il sera possible d'obtenir le retour à un poids et à une morphologie normales, à condition d'être en mesure de corriger les causes des dérèglements responsables.
- En revanche, lorsque l'on passe dans un processus hyperplasique, la multiplication du nombre des adipocytes est irréversible. On aura alors affaire à des obésités très importantes sans possibilité de correction complète, car un adipocyte ne se vide jamais complètement.

Or, si l'on connaît mal chez l'adulte les circonstances du passage de l'hypertrophie à l'hyperplasie, on sait en revanche que la différenciation et le développement du tissu adipeux sont importants pour le fœtus à partir du 4e mois de la grossesse, et pour l'enfant dans les trois premiers mois de la vie, ainsi que durant la période pré-pubertaire.

De plus, nous savons avec certitude qu'il existe une hyperplasie adipocytaire chez les nouveau-nés de mère diabétique, ou, en l'absence de diabète patent, chez les nouveau-nés dont le poids de naissance est supérieur à 4 kilogrammes, voire chez les enfants – surtout les enfants prématurés – qui prennent rapidement du poids pendant les premières semaines de vie.

7. Saulnier-Blache JS, « Contrôle paracrine du développement du tissu adipeux par l'autotaxine et l'acide lysophosphatidique », Unité de Recherche sur les Obésités, Inserm Toulouse U 586.

Tout ceci justifie pleinement l'extrême vigilance dont on fait preuve aujourd'hui à l'égard des femmes pendant leurs grossesses, et l'attention portée à l'alimentation du nouveau-né.

Le tissu adipeux est donc un organe de stockage d'énergie.

Mais il a été démontré qu'il était aussi un organe producteur de signaux hormonaux. Ce rôle a été récemment mis en lumière par la découverte de la « leptine » qui est une hormone fabriquée par l'adipocyte et sécrétée dans la circulation sanguine pour agir à distance, sur des cellules cibles, notamment dans l'hypothalamus, où son rôle pourrait être de renseigner le système nerveux central des stocks énergétiques contenus dans le tissu adipeux. Elle est produite de manière proportionnelle à la masse adipeuse, et exerce un rétrocontrôle négatif sur la prise alimentaire : plus il y a de graisse, plus il y a de leptine, et moins on a besoin de manger. En théorie, bien sûr, car ce signal est très certainement perturbé dans les cas d'obésité. L'adipocyte fabrique également d'autres substances que la leptine, certaines de même nature chimique, comme l'interleukine-6 et le TNF-alpha, ou d'autres appartenant au système immunitaire, comme l'adipsine et une substance appelée « facteur du complément ». La production de ces substances est généralement dépendante du degré de développement du tissu adipeux, et devient inadéquate au cours de l'obésité. Il est même fort possible que ces facteurs jouent un rôle dans la survenue des complications métaboliques qui accompagnent certaines formes d'obésité, comme le diabète de type II avec résistance à l'insuline, l'hypertension artérielle et l'athérosclérose[8].

Plusieurs de ces facteurs ont des effets physiologiques sur la tension artérielle, la dilatation des vaisseaux, le rythme cardiaque, l'inflammation, les processus de coagulation et notamment l'agrégation des plaquettes, ainsi que sur la sensibilité à l'insuline.

La répartition du tissu adipeux est habituellement différente chez l'homme et chez la femme. Chez le premier, la graisse prédomine sur le haut du corps et donne une morphologie androïde, tandis que chez la seconde, elle prédomine plutôt sur le bas du corps (fesses et cuisses) pour lui conférer une morphologie de type gynoïde.

Cette géographie de la graisse est le reflet des différences de sensibilité des adipocytes aux hormones sexuelles (œstrogènes et testostérone). Le cytosol des cellules est équipé de récepteurs spécifiques pour chaque hormone : lorsque l'hormone se lie à son récepteur, elle peut exercer son action métabolique dans la cellule. les actions métaboliques différentes d'un territoire adipeux à un autre sont le reflet des différences des récepteurs hormonaux qu'ils contiennent. Un même

8. Ferre P, « L'obésité : aspects physiologiques, cellulaires et moléculaires, Oléagineux, Corps gras, Lipides », Approche biologique, 2003, Vol. 10, n°2, 119-23 ; Lafontan M, « Physiologie de la mobilisation des lipides : aspects actuels et futurs », Cah. Nut. Diet., 1986, 1, 19-46.

dérèglement métabolique (trop d'œstrogènes) aura des effets différents sur les adipocytes, selon la quantité de récepteurs aux œstrogènes de leurs membranes.

Ces éléments sont essentiels : le repérage précis de la localisation de l'excès de tissu adipeux est primordial dans toute démarche thérapeutique, ainsi que dans la détermination des risques pour la santé. Car ces risques ne sont pas du tout les mêmes selon le type d'obésité.

Le tissu adipeux est aussi une véritable glande endocrine qui parle à notre cerveau

Le tissu adipeux sécrète de nombreuses hormones, les adipokines (leptine, TNF-alpha, adiponectine, resistine, adipsine, interleukine-6…) qui envoient des informations primordiales au cerveau pour le renseigner sur les réserves de graisse, donc d'énergie, et déclencher les réactions d'adaptation comme diminuer l'appétit ou activer la lipolyse pour libérer de l'énergie.

La leptine se comporte comme une hormone de la satiété, agissant en régulant l'appétit en fonction de la quantité de tissu adipeux : elle peut, selon qu'il y a excès de graisse activer la voie anorexigène (qui coupe la faim) ou selon que la graisse est insuffisante activer la voie orexigène (qui ouvre l'appétit).

On pense, par ailleurs, que la leptine jouerait un rôle dans la biologie de la reproduction (maturation sexuelle, fécondité, stérilité).

L'adiponectine diminue au contraire avec l'augmentation de la masse grasse : sa diminution a pour effet d'aggraver la résistance à l'insuline.

L'adiponectine joue donc un rôle essentiel dans la sensibilité à l'insuline, elle stimule l'oxydation musculaire des acides gras libres et des triglycérides, favorisant ainsi une réduction de la masse grasse sans que les apports alimentaires ne soient modifiés.

La résistine augmente avec la masse graisseuse viscérale et induit une forte résistance à l'insuline.

Il est fort probable qu'une production excessive de résistine associée à une production insuffisante d'adiponectine représente un mécanisme essentiel de l'insulino-résistance et des risques morbides associés à l'excès de graisse viscérale.

Les adipocytes sécrètent des cytokines et d'autres molécules, en particulier du TNF-alpha et de l'Interleukine-6 qui limiteraient l'entrée des acides gras dans le tissu adipeux.

L'adipocyte sécrète aussi des facteurs angiogéniques (favorisant sa propre vascularisation), des prostaglandines, et de l'angiotensinogène (qui jouent un rôle

important dans la régulation de la pression artérielle, les accidents thrombotiques et la résistance à l'insuline), des protéines du complément, etc…

Le tissu adipeux est aussi capable de métaboliser les hormones sexuelles et la « glycogénolyse ». La glycogénolyse est l'opération de transformation du glycogène du foie en glucose destiné au cerveau et du glycogène des muscles en glucose destiné aux muscles eux-mêmes.

Ainsi l'enzyme aromatase assure la conversion des androgènes en oestrogènes : cette transformation locale des hormones sexuelles pourrait jouer un rôle important dans la distribution de la graisse. En effet les oestrogènes stimulent l'adipogénèse dans les seins et le tissu sous-cutané, alors que les androgènes favorisent l'obésité abdominale viscérale.

De plus, les oestrogènes, de part leur capacité de diminuer les récepteurs aux androgènes au niveau de la graisse viscérale, protègent le tissu adipeux de la femme des effets des androgènes. Ceci est très important puisque la distribution de la graisse dans l'organisme joue un rôle déterminant dans les risques cardiovasculaires, la graisse viscérale étant un facteur de risques au contraire de la graisse sous-cutanée.

La fabrication des réserves de graisse s'appelle lipogénèse

Le substrat énergétique essentiel de nos cellules est le glucose. C'est un sucre simple appartenant à la famille des oses. Toutes nos cellules peuvent l'utiliser, surtout les neurones. Les réserves du corps en glucose sont très faibles : elles se font sous forme de glycogène dans le foie et dans les muscles. Or les besoins en glucose sont constants et les apports irréguliers, ce qui implique de pouvoir disposer continuellement de nouvelles molécules de glucose. Celles-ci sont apportées à notre organisme par le biais de l'alimentation, mais elles peuvent aussi être fournies aux cellules grâce à un processus appelé « glycogénolyse », qui restore le glycogène du foie sous forme de glucose utilisable par le cerveau, et le glycogène des muscles sous forme de glucose utilisable par les muscles-mêmes, tout cela au moyen d'un autre processus appelé « néoglucogenèse », qui permet au foie de fabriquer un nouveau glucose à partir de substances non glucidiques (acides aminés, acide lactique et glycérol), et par l'utilisation des réserves de graisse stockées dans le tissu adipeux sous forme de triglycérides.

Le deuxième substrat énergétique de nos cellules est constitué par les lipides (ou graisses), qui représentent normalement 30 % de notre fourniture énergétique. Les lipides sont en grande partie fournis par l'alimentation, mais ils peuvent aussi être fabriqués dans notre organisme, à l'exception de deux acides gras que nous ne pouvons synthétiser et qui, de ce fait, portent le nom d'acides gras essentiels : l'acide linoléique (oméga-6) ou LA, et l'acide alpha-linolénique (oméga-3) ou ALA.

Le troisième substrat énergétique est constitué, dans une moindre mesure, par les protéines. En effet, les acides aminés, qui sont les constituants de ces protéines, sont apportés par l'alimentation et servent à synthétiser de nouvelles protéines pour assurer la réparation et la croissance de nos tissus. Mais la synthèse de nouvelles protéines n'est possible que si tous les acides aminés nécessaires à cette synthèse sont présents. S'il en manque un seul, la synthèse de la protéine devient impossible et les acides aminés non utilisés sont dégradés pour servir d'énergie.

La lipogenèse est donc le processus de mise en réserve des substrats qui permettront à nos cellules de toujours disposer de carburant.

La graisse est la forme que prend la plus grande partie de ce carburant dans notre principal espace de stockage, l'adipocyte.

La molécule de graisse porte le nom de triglycéride : elle est constituée de 3 molécules d'acide gras et d'1 molécule de glucose transformée en glycérol.

Les acides gras proviennent de cinq sources :

- les acides gras circulants, véhiculés dans le sang par des protéines transporteuses appelées lipoprotéines.
- les graisses de l'alimentation circulant dans le sang sous forme de triglycérides qui seront scindées en acides gras et glycérol par une enzyme de l'adipocyte, la lipoprotéine-lipase.
- les acides gras libérés par les adipocytes après activation de la lipolyse.
- des acides aminés (protéines) consommés en excès et/ou non utilisés dans les autres circuits du métabolisme des protéines, et qui sont transformés en acides gras.
- les acides gras fabriqués à partir du glucose dans la voie métabolique dite des pentoses-phosphates. Cette voie est normalement secondaire pour l'utilisation des sucres dans notre organisme, mais elle peut devenir prépondérante.

Le glycérol, 2e maillon de la molécule de triglycéride provient :

- des sucres de l'alimentation qui sont transformés en glucose après l'absorption intestinale, et qui ne sont pas utilisés directement pour la production d'énergie cellulaire ni ne sont stockés dans le foie sous forme de glycogène hépatique (réserve de sucre pour le cerveau) ou dans les muscles sous forme de glycogène musculaire (réserve de sucre pour les muscles).

- des triglycérides de l'alimentation scindés par la lipoprotéine-lipase de l'adipocyte en acides gras et glycérol.
- des acides aminés, de nouveau, consommés en excès et/ou non utilisés dans les autres circuits du métabolisme des protéines et qui sont transformés en glycérol.

Le sucre peut ainsi à la fois fournir du glycérol qui se combine aux acides gras pour fabriquer des triglycérides, et fabriquer des acides gras par la voie des pentoses-phosphates afin de fournir à lui-seul les deux composants constituants de ces triglycérides.

Or cette voie métabolique, normalement secondaire, peut devenir prépondérante en cas de dérèglement insulinique : chez certaines personnes (terrain familial diabétique), sous l'effet de certains médicaments, ou en raison d'une alimentation trop riche en sucres, notamment en sucres à index insulinique élevé. Elle peut aussi devenir prioritaire en cas de mauvaise répartition des repas dans la journée : ainsi, la ration alimentaire journalière absorbée en une seule fois, comme cela est fréquemment le cas, pourrait contribuer à multiplier par dix la quantité de sucres dégradés par la voie des pentoses-phosphates. De la même façon, sauter un ou deux repas dans la journée pourrait expliquer certaines prises de poids. Enfin, il est possible que la consommation d'alcool puisse favoriser cette voie métabolique secondaire, avec toutefois des variations importantes d'une personne à l'autre[9].

L'utilisation des réserves de graisse s'appelle lipolyse

La lipolyse – ou catabolisme des triglycérides, ou encore mobilisation des graisses de réserve stockées dans le tissu adipeux – représente la fonction inverse du stockage. Chez un adulte sain, on considère que 100 à 300 grammes de triglycérides sont utilisés chaque jour à partir du tissu adipeux.

La mobilisation des triglycérides dépend de l'activité d'une enzyme appelée lipoprotéine lipase. C'est elle qui assure l'hydrolyse des triglycérides et la libération dans le sang d'acides gras et de glycérol. Les acides gras libérés seront utilisés comme carburant par les tissus capables d'oxyder les lipides, comme le foie et les muscles, ou réutilisés pour fabriquer des triglycérides dans l'adipocyte, tandis que le glycérol, qui ne peut plus être utilisé par l'adipocyte, servira, dans le foie, à fabriquer du glucose (néoglucogenèse). Dans certaines conditions, notamment en cas de régime pauvre en glucides ou de jeûne prolongé, le foie transforme les acides gras en corps cétoniques qui pourront servir d'énergie à la plupart des cellules. Nous verrons comment nous pouvons utiliser cette notion lorsque nous aborderons l'approche alimentaire de certains types d'obésités abdominales.

9. Creff AF, Obésité, Paris, Masson, 1988.

Le tissu adipeux constitue la plus grande réserve d'énergie de l'organisme. La mobilisation de cette énergie est contrôlée par des signaux hormonaux provenant de divers organes comme le pancréas pour l'insuline, le système nerveux sympathique pour les catécholamines et les glandes surrénales pour les glucocorticoïdes.

Il est aujourd'hui bien établi que le tissu adipeux constitue un véritable organe endocrine très actif qui joue un rôle déterminant aussi bien dans la régulation de la balance énergétique que dans les mécanismes physiopathologiques de nombreuses comorbidités associées à l'obésité.

De nombreuses substances produites par les adipocytes, plus particulièrement ceux de la graisse viscérale, sont intimement liées à la distribution de la graisse dans l'organisme, et participent à la survenue des complications métaboliques et cardiovasculaires de l'obésité[10].

4. La stabilité de la masse grasse

La lipogenèse et la lipolyse sont deux processus essentiels au maintien de l'équilibre énergétique de l'organisme. Ils sont contrôlés de manière extrêmement précise par l'activité du système nerveux sympathique (SNS), par le pancréas et par la leptine.

Le système nerveux sympathique exerce son action par l'intermédiaire de deux substances appelées « catécholamines » : l'adrénaline et la noradrénaline. La première est fabriquée par les glandes surrénales (médullo-surrénales), et la seconde par les terminaisons des nerfs. Les cellules Béta du pancréas fabriquent l'insuline, tandis que d'autres cellules du même organe, les cellules alpha, fabriquent le glucagon.

Ces deux hormones ont des rôles antagonistes, mais complémentaires. L'insuline, d'une part, favorise le stockage de la graisse en stimulant la synthèse de la lipoprotéine-lipase ; elle exerce ainsi un rôle négatif sur la lipolyse en neutralisant la lipase hormonosensible. Le glucagon, d'autre part, exerce une action inverse.

Les catécholamines sont des neurotransmetteurs qui agissent par l'activation de récepteurs sensibles situés sur les membranes des adipocytes. Ces récepteurs sont de deux types : alpha-adrénergiques inhibiteurs de la lipolyse, et béta-adrénergiques inducteurs de la lipolyse.

10. Gaillard R.C, Le tissu adipeux, un véritable organe endocrine, Revue Médicale Suisse n° 576

Régulation de la lipogenèse

L'insuline exerce un rôle positif sur le processus de stockage des triglycérides en stimulant la synthèse de la lipoprotéine-lipase ; cela permet le passage à l'intérieur de l'adipocyte des acides gras, ainsi que l'entrée du glucose dans la cellule et son catabolisme en glycérol.

L'insuline contrôle également directement l'activité d'un grand nombre d'enzymes impliquées dans les différentes étapes biochimiques de cette lipogenèse, et agit au niveau de l'expression des gènes qui codent ces enzymes

L'équipement en récepteurs adrénergiques et la réponse de ces récepteurs induite par leur activation a été étudiée dans trois territoires représentatifs du corps humain[14] :

- le tissu adipeux fémoral : haut des cuisses, face extérieure ;
- le tissu adipeux abdominal superficiel ;
- et le tissu adipeux abdominal profond.

Les résultats montrent qu'il existe une variation importante du nombre d'alpha2-récepteurs adrénergiques dans la membrane des adipocytes selon la région explorée, alors que les variations de la densité des récepteurs béta-adrénergiques est moindre. Le tissu adipeux fémoral a environ 85 % de récepteurs alpha2-adrénergiques, et 15 % de récepteurs béta-adrénergiques. Le tissu adipeux abdominal superficiel possède 70 % de récepteurs alpha2-adrénergiques, et 30 % de récepteurs béta-adrénergiques, tandis que le tissu adipeux abdominal profond contient 50 % de récepteurs alpha2 et 50 % de récepteurs béta.

Mais dans les tissus adipeux superficiels (fémoral et abdominal), il peut y avoir jusqu'à douze fois plus de récepteurs alpha2-adrénergiques que dans le tissu adipeux abdominal profond, où le rapport est plus stable à 1 pour 1. Cette disparité d'équipements en récepteurs alpha2-adrénergiques est étroitement corrélée avec la réponse lipolytique provoquée par l'adrénaline. Les adipocytes du tissu adipeux fémoral ont une capacité de lipolyse très limitée ; celles du tissu adipeux abdominal superficiel une réaction biphasique : pas de lipolyse pour une faible concentration d'adrénaline, lipolyse modérée aux plus fortes concentrations. Dans le tissu abdominal profond, la réponse à l'adrénaline est strictement lipolytique.

Les conclusions de ces travaux corroborent exactement les observations cliniques de ces trente dernières années : la graisse abdominale profonde (graisse diabétogène ou graisse athérogène) peut disparaître si l'on bloque la lipogenèse, tandis que la graisse abdominale superficielle (graisse nerveuse) résiste davantage et nécessite une stimulation de la lipolyse. Quant au tissu graisseux des fesses et des cuisses (cellulite), il est beaucoup plus résistant car la lipolyse s'y déclenche difficilement[15].

14. Mauriège P, Galitzky J, Berlan M, Lafontan M, « Heterogeneous Distribution of Beta and Alpha-Adrenoreceptor Binding Sites in Human Fat Cells from Various Deposits », Eur. J. Clin. Invest., 1987, 17, 156-165.

15. Une nouvelle voie de régulation de la lipolyse a été récemment découverte par Lafontan et al. (2000) : celle des peptides natriurétiques. L'équipe Inserm 586 a en effet montré que certaines substances fabriquées par le cœur – des peptides natriurétiques jouant un rôle important dans la régulation de la pression artérielle, en agissant sur le rein et les parois vasculaires (effet vasodilatateur) – activaient la lipolyse avec la même ampleur que les catécholamines, en stimulant des récepteurs spécifiques sur l'adipocyte humain. Cette découverte d'effets métaboliques insoupçonnés, et du dialogue physiologique insolite entre le cœur et l'adipocyte ouvre de nouvelles perspectives dans les recherches thérapeutiques métaboliques. Des études récentes ont en effet confirmé que les personnes obèses ont tendance à produire moins de peptides natriurétiques. On avait pu constater

• *Les facteurs hormonaux*

L'insuline, dont nous avons vu le rôle essentiel qu'elle jouait dans le contrôle de la lipogenèse, exerce une action antilipolytique – elle bloque la lipolyse – en neutralisant la lipase hormonosensible et en réduisant les récepteurs béta-adrénergiques. Elle pourrait également favoriser l'accroissement des récepteurs alpha2-adrénergiques[16].

Le cortisol, produit par les glandes surrénales (cortico-surrénales) entraîne une augmentation des récepteurs béta-adrénergiques mais stimule la sécrétion d'insuline.

Les œstrogènes freinent l'action lipolytique des catécholamines sans modifier le nombre de récepteurs alpha ou béta, mais en diminuant leur sensibilité. Or le tissu adipeux est riche en œstrogènes, ce qui crée ainsi un état hyperoestrogénique.

Les androgènes pourraient avoir une action régulatrice sur le niveau d'expression alpha2-adrénergique, tout en favorisant l'accroissement des bêtarécepteurs[17].

L'hormone de croissance active la lipolyse[18].

Les hormones thyroïdiennes (triiodothyronine et thyroxine) favorisent la lipolyse en augmentant le nombre de récepteurs béta-adrénergiques, et en améliorant la sensibilité aux catécholamines. De plus, elles réduiraient l'expression de protéines inhibitrices[19].

5. L'instabilité de la masse grasse : anomalies de fonctionnement

Dans les pages précédentes, je n'ai fait qu'esquisser une mécanique extrêmement sophistiquée. Car le fonctionnement du corps humain est complexe, et d'immenses zones d'ombre demeurent dans sa connaissance et sa compréhension. Il faut cependant retenir que d'innombrables anomalies peuvent venir perturber la mécanique du corps ; le moindre élément inadapté dans ce dédale de réactions biochimiques dérègle immanquablement l'équilibre de notre corps, et met notre santé en péril. C'est sans

antérieurement que la lipolyse induite par les catécholamines était minorée chez ces mêmes personnes.

Voir également : Wang et al., Circulation, 2004, 109, 594-600 ; Moro C, Crampes F, Sengeres C, De Glisezinski I, Galitzky J, Thalamas C, Lafontan M, Berlan M, « Atrial Natriuretic Peptid Contributes to the Physiologicalcontrol of Lipid Mobilization in Humans », Faseb Journal, 2004, 18(7), 908-910.

16. Lafontan M, « Physiologie de la mobilisation des lipides : aspects actuels et futurs », Cah. Nut. Diet., 1986, 1, 19-46.
17. Ferre P, « L'obésité : aspects physiologiques, cellulaires et moléculaires, Oléagineux, Corps gras, Lipides », Op. Cit.
18. Creff AF, Obésité, Op. Cit.
19. Arner P, « Adrenergic Function in Fat Cells », Am. Clin. Nutr., 1992, 55, 228S-236S.

doute la raison pour laquelle autant d'hommes et de femmes sortent de leurs normes morphologiques et deviennent obèses.

Loin de moi l'ambition de vouloir dresser, en quelques lignes, un panorama exhaustif de tous les dérèglements qui jouent un rôle – minime ou important – dans la genèse de l'obésité humaine ; je n'en ai ni la capacité ni la possibilité. Mais en tant que médecin clinicien, je suis confronté quotidiennement, depuis plus de trente ans, à l'observation des multiples formes d'obésités de mes patients et, en tant que thérapeute, je suis constamment à la recherche de la meilleure solution pour chacun d'entre eux. Essayons donc de raisonner simplement sur la problématique de cette obésité humaine.

Nous avons vu que l'excès de graisse résulte soit d'un mécanisme exagéré de fabrication et de mise en réserve, soit d'une panne dans les systèmes d'élimination et d'utilisation des triglycérides mis en réserve. On peut ainsi parler d'« hyperlipogenèse » et d'« hypolipolyse ». Attention toutefois à ne pas trop schématiser : il n'y a jamais d'hyperlipogenèse sans perturbation de la lipolyse, et jamais de défaillance lipolytique sans un degré quelconque d'hyperlipogenèse. Raisonnons cependant déjà par rapport à ces deux hypothèses.

En faire trop : l'hyperlipogenèse

L'hyperlipogenèse, c'est avant tout fabriquer trop de graisse et, comme nous l'avons vu, la fabrication et la mise en réserve des triglycérides est sous la dépendance étroite et permanente de l'insuline.

Dès le début du processus d'obésité, le taux d'insuline fabriqué par le pancréas endocrine à l'état basal (c'est-à-dire avant de manger) est augmenté, et la réponse insulinique à la stimulation par le sucre est fortement exagérée[20]. Cette augmentation de la production d'insuline est proportionnelle au poids corporel, à la masse graisseuse et à la topographie androïde de la graisse. À cette insulino-sécrétion majorée est associée une diminution de la sensibilité des tissus insulino-sensibles, c'est-à-dire principalement le foie et les muscles squelettiques : c'est le phénomène d'insulino-résistance. Il est possible que l'hyperinsulinémie soit, dans un premier temps, un moyen pour l'individu insulino-résistant de conserver un métabolisme du glucose satisfaisant en réponse à un repas. Cette compensation facilite l'utilisation du glucose par le muscle pour la production de glycogène[21]. Les relations étroites entre la sécrétion de l'insuline (hypersécrétion) et son action (résistance des tissus cibles) nécessitent de prendre en considération ces deux anomalies comme un tout indissociable.

20. Creff AF, Obésité, Op. Cit.
21. Felver JP, Acheson KJ, Tappy L, From Obesity to Diabetes, 1-302, Wiley, Chichester, 1993.

Or si, au stade débutant de l'obésité sans complication, l'insulino-résistance est compensée par un hyperinsulinisme réactionnel permettant pendant un certain temps une tolérance au glucose dans les limites de la normale, un déficit insulino-sécrétoire, et donc un diabète, finissent par apparaître. Le dénominateur commun entre « excès pondéral » et « diabète » est l'existence d'une insulino-résistance[22]. Les mécanismes cellulaires de l'insulino-résistance se situent au niveau de la liaison de l'hormone à son récepteur, qui se fait mal, ou après la liaison avec son récepteur (mauvaise transmission du signal insulinique). Le nombre des récepteurs insuliniques est diminué, notamment sur les gros adipocytes situés dans la partie haute du corps. Cette diminution du nombre des récepteurs prive les cellules d'insuline, ce qui provoque une augmentation du taux de sucre dans le sang et, par suite, une sécrétion accrue d'insuline. On entre alors dans un cercle vicieux. Ce phénomène est particulièrement vérifié pour les graisses localisées sur l'abdomen. Or on sait que la topographie du tissu adipeux est transmise héréditairement. Les anomalies de l'action de l'insuline (insulino-sécrétion et insulino-sensibilité)[23] sont déterminées elles-aussi génétiquement, mais elles peuvent aussi être largement influencées par les facteurs environnementaux tels que l'alimentation, le stress et de nombreux traitements médicamenteux.

• *L'obésité est-elle héréditaire ?*

Il existe des familles où tous les membres sont obèses, d'autres avec une forte proportion d'obèses, et d'autres encore où les descendants d'une lignée – généralement la lignée maternelle – ont tendance à l'obésité, tandis que ceux de l'autre lignée demeurent minces ou sont maigres. À ce sujet, il ressort des études menées sur des jumeaux et des enfants adoptés que le facteur génétique est primordial[24].

Les gènes prédisposant à l'obésité peuvent ne s'exprimer que si les circonstances alimentaires et énergétiques le permettent : dans les pays pauvres, bien souvent, seuls les gens aisés sont obèses. Les autres peuvent cependant le devenir si les circonstances changent (émigration, modifications politiques ayant des répercussions favorables sur le niveau de vie, etc.) Dans les pays industrialisés, où l'alimentation est surabondante et déséquilibrée, toutes les conditions sont réunies : l'obésité y est extrêmement fréquente.

À noter que l'obésité héréditaire ou familiale se déclenche dans les cas de surabondance alimentaire, mais également très souvent au cours de certaines circonstances particulières de la vie, comme s'il existait une sorte de programmation à ce dérèglement. Ainsi, pour les femmes, les évènements hormonaux, comme la puberté,

22. Sheen AJ, « Insulino-résistance : de l'obésité au diabète non insulino-dépendant », Insulino-résistance, 43-58, Arnette.
23. Vague J, 1970 ; Krotkiewski M, 1976 ; Björntorp P, 1978.
24. Ruedli, 1971 ; Fabsitz, 1980 ; Mueller, 1983 ; Bouchard, 1985-88 ; Stunkard, 1986.

la grossesse ou la ménopause. Cela dit, l'obésité peut aussi se déclencher pour les deux sexes à l'occasion de chocs émotionnels : deuil, divorce ou maladie.

Bien sûr, la société a sa part de responsabilité avec ses rites, ses modes, ses médias, ses publicités, mais aussi la famille qui transmet les habitudes alimentaires comme un langage qui peut être polyphagique, hyperglucidique, hyperlipidique, etc. Les études épidémiologiques nous montrent ainsi à quel point la société dans la quelle nous vivons peut influencer notre morphologie et notre santé.

Difficile donc de discerner entre les facteurs génétiques, familiaux et culturels !

• *Quel est l'impact de l'alimentation ?*

La dominance des mauvais sucres et des mauvaises graisses.

Nous venons de le voir : si l'obésité peut se définir comme l'excès de graisse dans le corps, cet excès de graisse stockée résulte en réalité d'une multitude de facteurs perturbés, dont le dénominateur commun est l'insulino-résistance à laquelle est associée un hyperinsulinisme. Or un taux d'insuline élevé force l'organisme à emmagasiner les glucides sous forme de graisses et, en même temps, le contraint à ne plus libérer ses réserves. La surconsommation de glucides, apanage des sociétés industrielles, est alourdie par la nature des glucides consommés. En effet, plus que la quantité de glucides ingérés, le point essentiel est la vitesse d'absorption de ces glucides par le système sanguin : c'est elle qui contrôle l'élévation du taux d'insuline. L'estomac digère les sucres du repas et les décompose en sucres simples pour une meilleure absorption. Certains de ces sucres simples, comme le fructose, sont absorbés rapidement, mais doivent traverser le foie pour y être transformés en glucose et reviennent donc beaucoup plus lentement dans la circulation sanguine sous forme d'un sucre capable de faire sécréter de l'insuline, tandis que d'autres, plus complexes, comme l'amidon et le saccharose, sont assimilés rapidement. Les féculents comme le blé et le riz raffinés sont composés de longues chaînes de glucose maintenues ensemble par des liens chimiques fragiles qui se cassent rapidement pendant la digestion : le glucose ainsi massivement libéré dans la circulation sanguine stimule fortement la sécrétion d'insuline. La vitesse d'absorption des sucres par le sang définit l'index glycémique des aliments ; le degré de réaction du pancréas définit l'index insulinique. Ces deux index sont en principe assez voisins, mais des différences peuvent exister, comme le montrent certaines études[25].

25. Je préfère qu'on utilise la notion d'« impact insulinique » plutôt que celle d'« index glycémique », même si celle-ci est plus fréquemment utilisée. La première est plus proche physiologiquement des notions qui nous intéressent : celle des effets hormonaux des aliments, et celle de l'hyperlipogenèse.

25 bis. Gumesson A, et al., Intestinal Permeability Is Associated With Visceral Adiposity In Healthy Women. « Obesity (Silver Spring). 2011 Aug 18.

25 ter. Cani PD and Delzenne NM, « The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. » Curr Pharm Des. 2009 ; 15(13) : 1546-58.

L'impact insulinique d'un aliment est déterminé par la nature du ou des sucres qu'il contient, sa teneur en fibres solubles, en matières grasses et en protéines. La composition globale du repas joue évidemment un rôle prépondérant dans la réaction insulinique, d'où la notion de « charge insulinique de repas ». La teneur en fibres des aliments est très importante, car elle influence considérablement la vitesse d'absorption des sucres dans le sang : plus la teneur en fibres d'un aliment ou d'un repas est élevée, plus l'absorption est lente. Or si la quantité de glucides consommés par les premiers hommes était presque équivalente à la nôtre, leur alimentation était en revanche dépourvue des sucres fournis par la canne à sucre et la betterave (saccharose), des céréales raffinées et des produits laitiers : les glucides provenaient exclusivement d'aliments d'origine végétale (plantes sauvages, racines, noix, mûres, etc.), c'est-à-dire de fructose. Seules les mûres apportaient des sucres simples, et la majorité des glucides étaient des sucres complexes riches en fibres dont l'impact insulinique est faible. De nos jours, dans les pays industrialisés, nous consommons en abondance et de plus en plus de sucres rapides (saccharose), des féculents et des céréales raffinées dont l'impact insulinique est élevé.

Il faut ici signaler que les graisses alimentaires n'ont qu'un rapport très indirect avec la graisse que nous stockons dans notre corps. Pourtant, elles n'en demeurent pas moins dans l'esprit de beaucoup une des grandes phobies nutritionnelles de notre époque, d'où la mode frénétique des régimes hypocaloriques et donc hypolipidiques, et dans l'industrie, de celle des produits dits « minceur » allégés en graisses.

Deux conséquences directes et néfastes pour la santé découlent de ces analyses : la consommation des graisses oméga-3 a diminué de moitié, tandis que celle de leurs concurrents directs, les oméga-6, a beaucoup trop augmenté. Or si l'homme préhistorique trouvait dans son alimentation les deux familles d'acides gras polyinsaturés (oméga-6 et oméga-3) dans la proportion de 1 pour 1, dans l'alimentation occidentale actuelle, le ratio est de 20 à 40 pour 1 en faveur des oméga-6… Jusqu'au siècle précédent, la fabrication des huiles à usage alimentaire se faisait à petite échelle : pressées à froid, on achetait ces huiles en petites quantités car elles ne se conservaient pas. L'industrie privilégie actuellement les huiles les plus stables, telles que les huiles de maïs, de tournesol, de palme et d'arachide, en les raffinant : or ces huiles sont pratiquement dépourvues d'oméga-3. Dans le même temps, les techniques intensives d'élevages ont augmenté la teneur en oméga-6 de nombreux aliments, et les volailles sont nourries au maïs qui, lui aussi, est riche en oméga-6. Le rapport entre oméga-6 et oméga-3 dans notre alimentation, en France, se situe ainsi entre 10 et 30, alors qu'il devrait idéalement se situer entre 1 et 5[26].

25-4. Sharma R, et al., « Molecular modulation of intestinal epithelial barrier : contribution of microbiota. « J Biomed Biotechnol. 2010 ;2010 :305879.
26. Renaud S, Le Régime santé, 142-143, Paris, Odile Jacob, 1995 ; Bourre JM, La Vérité sur les oméga-3, 136-137, Paris, Odile Jacob, 2004.

Les oméga-6 et les oméga-3 jouent un rôle crucial dans notre organisme. Ils entrent dans la composition des membranes de toutes nos cellules dans la même proportion. Or pour bien fonctionner, nos cellules doivent avoir des membranes fluides, afin de permettre aux récepteurs, notamment ceux à l'insuline, de fonctionner de manière optimale. Un excès d'oméga-6 rigidifie les membranes cellulaires, qui deviennent alors moins sensibles à l'insuline. A l'inverse, un enrichissement de l'alimentation en oméga-3 augmente la sensibilité des cellules à l'insuline, améliorant ainsi le métabolisme des sucres[27].

Le déséquilibre, dans notre alimentation, entre les apports excessifs en graisses oméga-6 et les apports insuffisants en graisses oméga-3 est générateur d'inflammation. Ce processus inflammatoire, qui est d'abord une inflammation silencieuse avant d'être une inflammation douloureuse semble être retenu, aujourd'hui, comme un élément essentiel à l'origine de toutes les pathologies dégénératives, vasculaires et cancéreuses. Il a été décrit par l'américain Barry Sears, et dans de très nombreuses publications scientifiques.

Les substances qui contrôlent notre système inflammatoire sont appelées eicosanoïdes : l'organisme a besoin d'un système inflammatoire fonctionnel, mais il doit pouvoir le désactiver lorsque l'envahisseur est vaincu et la blessure cicatrisée.

Les eicosanoïdes contrôlent tout le processus inflammatoire en permettant d'abord aux cellules spécialisées (globules blancs neutrophiles et macrophages) de se mobiliser et de traverser les parois des vaisseaux sanguins pour se rendre sur le champ de bataille où elles détruisent les envahisseurs avant de les absorber. Les eicosanoïdes entraînent aussi la libération de protéines inflammatoires appelées cytokines.

Or les adipocytes sont de puissants générateurs d'inflammation silencieuse en séquestrant un acide gras oméga-6, l'acide arachidonique lui-même élément constitutif d'eicosanoïdes pro-inflammatoires, ce qui a pour effet de produire et libérer des cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine-6 (IL-6) et le facteur de nécrose des tumeurs (TNF-Alpha), et de provoquer en cascades des réactions inflammatoires dans tout l'organisme. L'inflammation demeure longtemps silencieuse mais détruit sournoisement les vaisseaux, les cellules immunitaires, le cerveau… et accroît le facteur de résistance à l'insuline et l'hyper-production d'insuline.

L'inflammation agit de pair avec les mutations génétiques pour transformer des cellules normales en cellules tumorales et produit des radicaux libres qui détruisent les microbes mais aussi l'ADN des cellules saines.

Les eicosanoïdes pro-inflammatoires sont en balance avec les eicosanoïdes anti-inflammatoires qui sont dérivés des acides gras oméga-3 comme l'EPA.

27. Delarue J, Labarthe F, « Transport du glucose : aspects quantitatifs, modulations nutritionnelles », Insulino-résistance, 11-27, Arnette ; Bourre JM, La Vérité sur les oméga-3, Op. Cit.

Ainsi le meilleur marqueur de l'inflammation silencieuse est le rapport en AA (acide arachidonique) et EPA (acide eicosapentaenoïque) et ce rapport devrait toujours se situer en dessous de 5.

L'industrialisation galopante de notre alimentation est, de plus et malgré le commerce juteux des produits allégés, vraisemblablement responsable d'un doublement de notre consommation de graisses saturées. La dominance dans notre alimentation occidentale en mauvais sucres (sucres à impact insulinique élevé) et en mauvaises graisses (pas assez d'oméga-3, trop d'oméga-6 et de graisses saturées, trop d'huile de palme et de graisses Trans hydrogénées) contribue largement à entretenir ou aggraver le phénomène d'insulino-résistance et à favoriser ainsi le processus d'hyperlipogenèse.

• *Quel rôle joue le colon dans le processus de lipogénèse ?*

Les altérations de la perméabilité intestinale compromettent la fonction de barrière de l'intestin et facilitent la pénétration d'agents infectieux et d'antigènes alimentaires créant ainsi des réactions de défenses immunitaires et une hyperproduction de cytokines inflammatoires responsable d'une insulino-résistance.

Une étude américaine réalisée en 2011 sur 55 femmes en bonne santé[28] a montré une relation étroite entre la quantité de graisse abdominale viscérale et hépatique et le degré de perméabilité intestinale.

Deux autres études publiées en 2009 (25 ter) et 2011 (25-4) montrent que les anomalies de composition de la flore intestinale sont associées aux perturbations métaboliques responsables de l'accumulation de graisse abdominale et que la restauration de cette flore intestinale régule la fonction de barrière.

Il est possible que l'accumulation de graisse abdominale trouve son origine dans les perturbations de la flore intestinale.

La prise en compte du fonctionnement du colon revêt donc une importance primordiale.

• *Quel est l'impact du stress sur la lipogenèse ?*

L'insulino-résistance apparaît aussi comme une réponse métabolique stéréotypée à une agression, et ce quelle que soit la cause de l'agression : maladie infectieuse, inflammatoire, traumatisme, intervention chirurgicale, stress important ou prolongé de la vie quotidienne, etc. De plus, elle est proportionnelle à la sévérité de l'agression. Le stress a également pour effet de ralentir la fabrication de la sérotonine, sans doute en diminuant la disponibilité du tryptophane. Or cette baisse de la sérotonine se

28. Gumesson A, et al., Intestinal Permeability Is Associated With Visceral Adiposity In Healthy Women. « Obesity (Silver Spring). 2011 Aug 18.

manifeste par une augmentation du besoin d'aliments sucrés, carence dite « sérotoninergique » qui a ensuite des effets sur le comportement alimentaire, souvent perturbé : cela ira du simple besoin de grignotage aux irrépressibles compulsions pour le sucré.

Ainsi, le stress, comme l'alimentation déséquilibrée, favorise le processus d'hyperlipogenèse.

• *Les médicaments peuvent-ils faire grossir ?*

Un certain nombre de médicaments modernes et usuels perturbent la régulation de l'insuline et engendrent ou aggravent l'insulino-résistance. Les mécanismes ne sont pas toujours bien connus, mais l'on observe très couramment ce phénomène dans les cabinets médicaux. Il est dommage que peu de médecins en fassent cas pour moduler leurs prescriptions… Cela concerne, par exemple :

- les hormones œstro-progestatives utilisées pour la contraception féminine et lors de la ménopause, ou bien souvent pour n'importe quelle perturbation hormonale de la femme ;
- la cortisone ou les médicaments qui en contiennent ;
- le Lévothyrox, qui est à peu près le seul traitement hormonal substitutif de toutes les affections thyroïdiennes – du moins en France ;
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens, largement utilisés, dont les multiples effets néfastes sur la santé ne sont pas connus[29] ;
- les neuroleptiques, médicaments puissants et irremplaçables, mais aux multiples inconvénients ;
- et les antibiotiques, dès que leur utilisation est prolongée.

• *Le vieillissement est-il facteur d'hyperlipogenèse ?*

Au cours du vieillissement, la masse grasse augmente et la masse maigre diminue, essentiellement aux dépens de la masse musculaire. Entre 30 et 70 ans, la masse maigre diminue de 11 à 13 %, ce qui correspond à la perte d'environ 30 % de la masse musculaire. La diminution de l'activité physique augmente la résistance à l'action de l'insuline, alors que l'exercice physique régulier la diminue. Cependant, l'impact réel de la responsabilité de la diminution de l'activité physique sur l'insulino-résistance semble modéré, et la plupart des données récentes suggèrent que d'autres facteurs liés à l'âge, comme l'augmentation de l'adiposité et la répartition androïde des graisses, jouent un rôle déterminant[30]. Enfin, n'oublions pas que la

29. Lorsqu'ils le sont, ces effets, hormis leur gastro-toxicité, sont peu pris en compte par les médecins.
30. Avignon A, Monnier L, « Insulino-résistance et vieillissement », Insulino-résistance, 93-98, Rueil-Malmaison, Arnette, 1999.

production des hormones thyroïdiennes diminue naturellement avec l'âge : on estime la baisse de T4 à 20% et la baisse de T3 à 25% entre 25 et 75 ans[30 bis].

Ne pas éliminer : l'hypolypolyse

L'hypolipolyse est la réduction de la capacité des adipocytes à déstocker leurs triglycérides. Comme nous l'avons vu précédemment, la lipolyse est sous le contrôle :

1. du système nerveux sympathique[31], dont l'activation implique deux catécholamines :
   - l'adrénaline sécrétée par la médullo-surrénale,
   - la noradrénaline libérée par les terminaisons nerveuses des neurones postganglionnaires.
2. de facteurs hormonaux, et en particulier de l'activité thyroïdienne.

L'hypolipolyse peut donc être la conséquence des interférences entre l'activité du système nerveux sympathique et les récepteurs aux catécholamines situés dans la membrane des adipocytes. En effet, l'activité nerveuse sympathique subit des variations physiologiques mais aussi pathologiques qui peuvent conduire à des situations de déficit d'activité. Or toute altération de l'activité ou de l'efficacité du système nerveux sympathique et de la médullo-surrénale peut avoir une incidence défavorable sur la lipolyse. L'activité du système nerveux sympathique n'est pas facilement mesurable : elle se fait par les dosages sanguins ou urinaires des catécholamines. Une activité sympathique accrue inhibe la prise alimentaire et favorise la satiété – sans doute par le biais de la leptine et du neuropeptide Y –, et augmente la dépense énergétique de repos (celle-ci représente 50 à 80 % de la dépense énergétique totale). Or il semble que le niveau d'activité du système nerveux sympathique est réduit chez la plupart des personnes obèses, et qu'il peut exister un déterminisme constitutionnel. La mesure d'un faible taux de noradrénaline dans le sang est un marqueur d'hypolipolyse.

Le deuxième élément fondamental pour la lipolyse est la capacité de réponse des adipocytes aux sollicitations du système nerveux sympathique. La réponse de l'adipocyte au stress est conditionnée par l'équipement de sa membrane en récepteurs adrénergiques (alpha ou béta-récepteurs adrénergiques), et sa réponse à l'activité physique et à l'accélération du cœur par l'équipement de sa membrane en récepteurs aux peptides natriurétiques.

Nous avons vu que l'effet lipolytique des catécholamines résulte de la balance fonctionnelle entre les deux familles de récepteurs dont les effets sont opposés :

30 bis. Hesch RD, Gatz J, Jüppner H, Stubbe P, « TBG-dependency of age related variations of thyroxin and triiodothyronine » Horm Metab Res. 1977 Mar, 9(2) : 141-6

31. Le système nerveux sympathique a pour rôle de préparer l'organisme à l'activité.

- les récepteurs béta-adrénergiques activateurs de la lipolyse,
- et les récepteurs alpha-adrénergiques inhibiteurs de la lipolyse.

On comprend ainsi qu'une réduction de la réponse béta-adrénergique ou qu'une augmentation de la réponse alpha-adrénergique auront des effets hypolipolytiques.

Un certain nombre de modifications sont également associées à diverses situations physiologiques :

- différences d'effets alpha et béta-adrénergiques selon le sexe dans les adipocytes abdominaux et fémoraux ;
- augmentation de la réponse béta-adrénergique au cours de l'exercice physique.

Et pathologiques :

- augmentation de la réponse béta-adrénergique mais diminution du nombre de récepteurs béta-adrénergique dans l'insulino-résistance ;
- diminution de la réponse béta-adrénergique au cours du stress ;
- diminution du nombre des récepteurs béta-adrénergiques dans le syndrome des ovaires polykystiques ;
- augmentation du nombre et de la sensibilité des récepteurs béta-adrénergiques au cours de l'hyperthyroïdie ;
- augmentation de réponse béta-adrénergique au cours du diabète de type 1 ;
- diminution de la capacité lipolytique des adipocytes hypertrophiés due à une plus forte expression des récepteurs alpha2-adrénergiques et à une réduction du nombre de récepteurs béta2-adrénergiques dans le tissu adipeux sous-cutané abdominal (stress) et fémoral (dominance en œstrogènes)[32].

La fonctionnalité thyroïdienne peut être abaissée par l'augmentation de la leptine produite par le tissu adipeux abdominal.

En effet, lorsque le tissu adipeux augmente, la production de leptine augmente également, et cela peut induire un mécanisme de résistance à la leptine, c'est à dire une diminution de capacité de la leptine à communiquer avec l'hypothalamus et à réguler les métabolismes.

32. Lafontan M, « Obésité humaine et système nerveux sympathique, Oléagineux, Corps gras, Lipides », Approche biologique, 2003, Vol. 10, n°2, 124-30 ; Vague J, « Régulation de la masse grasse, Les Obésités », Les Cahiers de Médecine esthétique, 1989, 24-31 ; Berlan M, Galitzky J, Lafontan M, « Données récentes sur les récepteurs aux catécholamines du tissu adipeux », Unité Inserm 317, Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique, Toulouse, 1992 ; Berlan M, Galitzky J, Lafontan M, « Contrôle adrénergique de la lipolyse du tissu adipeux humain : implications pharmacologiques », Unité Inserm 317, Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique, Toulouse, 1992.

32 bis. Münzberg H, Björnholm M, Bates S.H, and M.G. Myers Jr, « Leptin receptor action and mechanisms of leptin resistance

Le mécanisme probable est une diminution de l'activité de l'enzyme 5'déiodinase qui permet la conversion de l'hormone thyroïdienne thyroxine ou T4, inactive, en hormone active triiodothyronine ou T3. Ce processus aboutit à la production d'une fausse T3 appelée T3 reverse, elle-même inactive en remplacement de l'hormone T3, donc à une baisse de la fonctionnalité thyroïdienne.

Il en résulte une augmentation de l'appétit, une aggravation de la résistance à l'insuline et un blocage de l'élimination des graisses[32 bis].

• • •