

Revue de littérature

1. L'obésité

1.1. Définition

L'obésité est définie comme une accumulation anormale et excessive de masse adipeuse, conduisant au stockage des graisses et pouvant nuire à la santé. Elle résulte d'un déséquilibre entre les apports et les dépenses énergétiques pouvant être expliqué par la surconsommation ou non, d'aliments riches en graisse et en sucre ainsi que d'une modification du mode de vie avec une augmentation de la sédentarité (Pijl, 2011). La prévalence de l'obésité varie en fonction de différents paramètres : l'âge, le sexe, le statut socio-économique mais aussi ethnique, par les pratiques culturelles (étude ObEpi 2012, ROCHE).

L'indice de masse corporelle (IMC) est un des outils cliniques le plus répandu pour estimer le degré d'obésité. Il correspond au ratio du poids corporel (en kilogrammes, kg) d'un individu divisé par la taille élevée au carré (en mètre carré, m²). A partir des valeurs obtenues par le calcul de l'IMC, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a établi une classification du degré d'obésité allant de la maigreur à l'obésité massive (Tableau 1).

Tableau 1 : Classification internationale de l'indice de masse corporelle chez l'adulte.

IMC (kg.m ⁻²)	Classification d'après l'OMS
≤ 18,5	Maigreur
18,5 – 24,9	Normal
25 – 29,9	Surpoids
30 – 34,9	Obésité modérée
35 – 39,9	Obésité sévère
≥ 40	Obésité massive

Un individu est considéré comme obèse lorsque son IMC est supérieur à 30 kg.m⁻². En revanche, cette estimation de masse grasse ne doit rester qu'un simple outil d'évaluation. Comme il ne prend en compte aucun autre paramètre, tel que le vieillissement ou la pratique d'exercice physique à haut niveau, les conditions physiologiques induites par ces changements peuvent provoquer des hausses de

l'IMC et pour autant ne pas révéler une obésité pathologique.

Il est possible d'évaluer l'obésité abdominale par d'autres paramètres anthropométriques comme le tour de taille (Waist Circumference WC). Les seuils de référence sont aux environs de 100 cm chez l'homme et de 88cm chez la femme. Le rapport du tour de taille sur hanches (Waist-to-hip ratio WHR) a permis d'établir d'autres valeurs de références et lorsque ce rapport est supérieur à 0,9 chez l'homme et 0,85 chez la femme, l'obésité abdominale est confirmée. Il a été montré qu'il existait un lien entre l'obésité abdominale estimée par le tour de taille et l'hypertension artérielle (Poirier et al., 2005). De plus, une autre étude avait rapporté une association entre les niveaux plasmatiques de cytokines et différents paramètres comme l'IMC, le WC, le WHR et les triglycérides (Lwow and Bohdanowicz-Pawlak, 2020). En revanche, ces outils d'évaluation ne tiennent pas compte des différences de répartition de la masse grasse. D'autres techniques permettent de quantifier les rapports masse grasse/masse maigre. La mesure des plis cutanés grâce à une pince à pli réalisée à différents endroits du corps (bras, dos, hanche, jambe) permet d'évaluer la graisse sous-cutanée. Les balances à impédancemètre mesurent le pourcentage de masse grasse par la génération d'un courant électrique imperceptible à travers le corps dont la résistance est directement liée au taux de matière grasse qu'il contient. Il est également possible d'estimer la proportion de tissus adipeux d'une personne adulte (entre 15 et 50 ans) par le calcul de l'indice de masse grasse. Cette formule est dérivée de l'IMC et fonctionne selon ce calcul : $((1.20 \times \text{IMC}) + (0.23 \times \text{âge}) - (10.8 \times \text{sexe} (\text{femme} = 0, \text{homme} = 1))) - 5.4$. Cette valeur doit être comprise entre 15 et 20% chez les hommes et entre 25 et 30% chez les femmes et peut varier en fonction des catégories et groupes de personnes (Tableau 2).

Tableau 2 : Taux de masse grasse par catégorie (Selon l'American Council on Exercise).

	Femme	Homme
Minimum vital	10-13%	2-5%
Athlétique	14-20%	6-13%
En forme	21-24%	14-17%
Moyen	25-31%	18-24%
Obèse	≥ 32%	≥ 25%

Les techniques d'imagerie comme l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou encore le scanner permettent d'obtenir des données plus pertinentes dans la mesure du degré de l'obésité mais restent difficiles à mettre en place dans des études épidémiologiques impliquant un nombre d'individus conséquent.

1.2. Données épidémiologiques

En 2016, d'après les données de l'OMS, 1,9 milliards d'adultes étaient en surpoids dont 650 millions d'obèses. L'obésité touche également les enfants avec une estimation inquiétante puisque 340 millions d'enfants et d'adolescents âgés de 5 à 19 ans étaient en surpoids et ou obèses en 2016 (Figure 1) et 38 millions d'enfants de moins de 5 ans étaient en surpoids ou obèses en 2019. Depuis 1975, ces chiffres ont triplé et ne cessent de croître. Ces augmentations, autrefois considérées comme spécifiques des pays à haut revenu, concernent également les pays à revenu faible ou intermédiaire et notamment en milieu urbain. D'après l'Organisation de Coopération et de Développement Economiques (OCDE), d'ici 2030 près de la moitié des adultes américains pourraient être obèses.



Figure 1 : Chiffres de l'obésité dans le monde par l'Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE) en 2017.

En France, l'INSERM en collaboration avec les laboratoires ROCHE a mis en place une étude nommée ObEpi qui a pour objectif d'évaluer la prévalence du surpoids et de l'obésité depuis 1997 et ce, tous les trois ans. Les dernières données épidémiologiques à avoir été publiées datent de l'automne 2012, regroupant près de 26 000 individus, ont montré que 32,3% des Français adultes âgés de plus 18 ans et plus étaient en surpoids et 15% présentaient une obésité. En 2016, la cohorte Constances regroupant environ 29 000 adultes âgés de 30 à 69 ans a permis d'estimer la prévalence de l'obésité en France (Matta et al., 2016). Les données récoltées sont semblables à celles obtenues dans l'étude ObEpi en 2012 (15,3% chez les hommes et 16,8% chez les femmes de 30-54 ans) et varient en fonction du sexe et de l'âge (Figure 2).

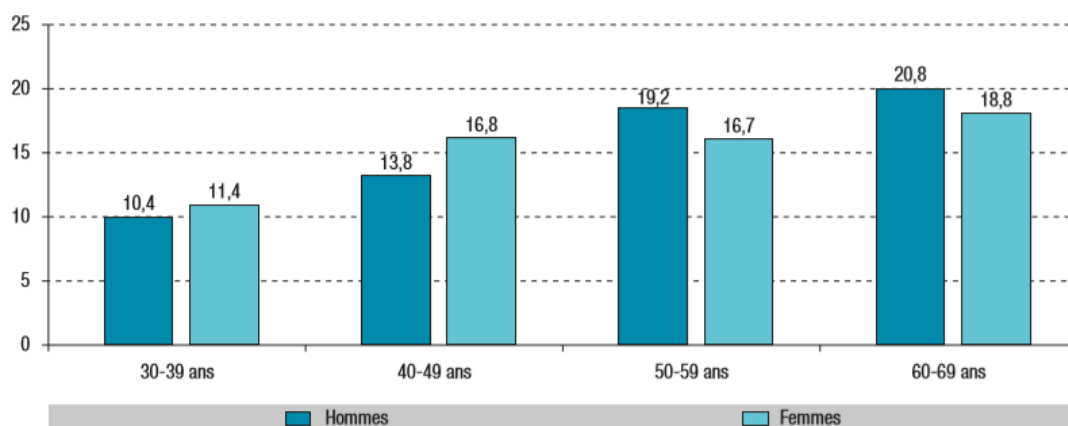


Figure 2 : Prévalence (%) de l'obésité en fonction du sexe et de l'âge (Données issues de la cohorte Constances).

L'obésité est la cinquième cause de mortalité et représente donc un enjeu majeur de santé publique puisque 2,8 millions de personnes en meurent chaque année. Dans ce contexte, de nombreuses stratégies d'interventions ont été mises en place afin de réduire le nombre de personnes touchées par cette pathologie émergente. L'OMS a établi une stratégie mondiale pour l'alimentation, l'exercice physique et la santé et a été adoptée par l'Assemblée Mondiale de la Santé en 2014.

1.3. Causes du déséquilibre énergétique

L'obésité peut être causée par différentes modifications intrinsèques ou extrinsèques. En effet, des modifications génétiques, épigénétiques ou encore des facteurs environnementaux peuvent être à l'origine de l'apparition de l'obésité.

1.3.1. Facteurs génétiques

L'obésité peut être classée en différents sous-groupes : l'obésité monogénique, syndromique, polygénique ou simple (Herrera and Lindgren, 2010). L'obésité monogénique correspond à une obésité sévère en l'absence de retard de développement. L'obésité syndromique peut venir de défauts génétiques silencieux ou d'anomalies chromosomiques provoquant des anomalies développementales organe-spécifique, des dysmorphies ou un retard mental. L'obésité polygénique résulte de l'interaction de nombreux et fréquents variants dans différents gènes, diversement combinés selon les individus et les populations. Pris individuellement, chaque gène a de faibles effets sur le poids corporel tandis que lorsqu'ils sont en interaction avec d'autres gènes et avec des facteurs environnementaux de prédisposition, ces gènes

de susceptibilité contribuent de façon significative à l'obésité. Enfin, l'obésité simple affecte la population globale mais peut être associée à d'autres facteurs de risque cardiovasculaire.

Tout d'abord, l'héritabilité de l'obésité a été mise en évidence dès 1986 (Stunkard et al., 1986) dans une étude sur une large cohorte de jumeaux où la taille, le poids et l'IMC étaient hautement corrélés chez les monozygotes. De plus, lorsque des jumeaux vivaient dans un environnement obésogène, l'héritabilité de l'IMC et de l'adiposité abdominale pouvaient atteindre jusqu'à 70 % (Wardle et al., 2008). Suite à cette mise en évidence, l'hypothèse de l'origine génétique de l'obésité a émergé dans les années 1990 avec la découverte du gène de la leptine chez la souris ob/ob (Zhang et al., 1994). Elle a également été rapportée dans une étude de famille consanguine où deux cousins pakistanais présentaient une déficience congénitale en leptine et a permis de décrire la première forme d'obésité monogénique rapportée chez l'Homme (Montague et al., 1997). Leur obésité sévère a été traitée par leptine recombinante et a nettement diminué montrant ainsi l'implication directe de la leptine dans l'apparition de l'obésité.

D'autres formes monogéniques ont été mises en évidence par la découverte de mutations dans des gènes impliqués dans la prise alimentaire comme le récepteur à la leptine, le récepteur 4 à la mélanocortine (MC4R), la prohormone convertase 1 et la propiomélanocortine (POMC) (Koochakpoor et al., 2016). Cependant, ces mutations représentent des formes rares de mutations avec seulement 3 à 5 % des sujets obèses.

A partir des années 2000, le développement des séquençages à haut niveau a permis de continuer la recherche sur ces obésités génétiques et d'identification de nouveaux gènes candidats en génotypant des milliers de marqueurs génétiques, les « Single Nucleotide Polymorphism » (SNPs) chez des milliers de sujets. Ces Genome Wide Scan (GWS) sont basés sur une approche sans hypothèse préalable où la fréquence de plusieurs milliers de SNPs fréquents répartis dans le génome humain chez les sujets obèses sont comparés aux sujets contrôles. Par cette technique, 35 variants de 33 loci ont été rapportés pour être associés aux variations de l'IMC chez l'enfant mais sont responsables d'une variation de 1,45% de l'IMC (Speliotes et al., 2010). D'autres variations génétiques, appelées Copy Number Variants (CNV) concernent les modifications structurales du génome pouvant être des duplications, délétions ou encore réarrangements chromosomiques. Notamment, une étude

chinoise a retrouvé un CNV qui contribuerait à 1,6% de la variation de l'IMC dans une région du gène régulateur de l'homéostasie énergétique et de la régulation de la prise alimentaire, le Pancreatic Polypeptide Receptor 1 (PPYR1) (Sha et al., 2009).

1.3.2. Facteurs épigénétiques

Les modifications épigénétiques sont aussi responsables de l'apparition de l'obésité par différents mécanismes : la méthylation de l'ADN, la modification des histones ou encore les ARN non-codants et parmi eux les micro-ARNs (miRNAs). Récemment, il a été démontré que les miRNAs ont un rôle dans la biologie du tissu adipeux, la sécrétion et l'action de l'insuline. Lorsque ces derniers se retrouvent dérégulés, le développement de l'obésité a lieu (Landrier et al., 2019a). Notamment, il a été retrouvé une différence d'expression des miR-17-5p et miR-132 dans le tissu adipeux omental de sujets obèses (Heneghan et al., 2011). De plus, une augmentation du miR-21 a été rapportée dans le tissu adipeux blanc de sujets obèses (Keller et al., 2011) et certains miRs sont exprimés de façon différentielle entre le tissu adipeux sous-cutané et viscéral (Klötting et al., 2009).

L'environnement pré- et post-natal semblent également influencer la prédisposition à l'obésité. Des atteintes intra-utérines comme la sous-nutrition, la dysfonction placentaire, l'hypoxie, et l'exposition au tabac pourraient être à l'origine de la prédisposition à l'obésité et à une prise de poids rapide chez des enfants nés prématurément ou avec un faible poids à la naissance (Woo and Patti, 2008). Récemment, il a également été montré que l'obésité gestationnelle avait un impact sur la descendance et de ce fait contribue à la vulnérabilité de certains individus (Levin and Govek, 1998; Poston, 2012) .

1.3.3. Facteurs environnementaux

Enfin, les facteurs environnementaux jouent un rôle important dans l'émergence de cette pathologie. Tout d'abord, l'industrialisation des sociétés a conduit à une réduction significative de l'activité physique liée à la sédentarisation et une consommation excessive d'aliments caloriques riches en graisse et en sucre mais pauvres en minéraux, micronutriments et vitamines. De plus, une baisse de la qualité et du temps de sommeil, des états de stress et d'anxiété perturbent l'horloge biologique et favorisent ainsi l'installation de l'obésité. Aussi, d'autres facteurs sont connus comme la pollution environnementale, la pression socio-économique, la prise

de médicaments ou bien encore des modifications de la composition du microbiote intestinal (Tremaroli and Bäckhed, 2012).

En effet, des variations de composition des micro-organismes intestinaux jouent un rôle important dans la pathogenèse de l'obésité. Les données chez l'Homme rapportent des différences de composition du microbiote intestinal entre personnes obèses et personnes minces (Crovesy et al., 2020). Notamment, les individus obèses possèdent une flore intestinale marquée d'une dysbiose particularisée par une modification du ratio entre *Firmicutes* et *Bacteroidetes*. De plus, les individus présentant une adiposité globale, une résistance à l'insuline et une dyslipidémie sont caractérisés par une faible richesse bactérienne alors que les individus sains présentent une diversification de la composition du microbiote intestinal (Le Chatelier et al., 2013). Ces travaux réalisés sur 300 patients ont permis de mettre en évidence une réduction de 30 à 70% du nombre de gènes bactériens chez les sujets présentant un IMC supérieur à 45. De plus, le rôle majeur de la composition du microbiote intestinal dans l'obésité a été démontré dans un modèle expérimental de souris axénique. Celui-ci met en exergue qu'une greffe de microbiote fécal provenant d'une souris obèse induisait une prise de poids plus importante que lorsque la greffe provenait d'une souris mince (Ridaura et al., 2013).

1.4. Complications associées à l'obésité

L'obésité est une pathologie complexe favorisant l'apparition de désordres métaboliques et la survenue d'événements cardiovasculaires. L'obésité abdominale notamment est un des facteurs de risque du syndrome métabolique et est associée à de nombreuses comorbidités comme l'hypertension artérielle, les dyslipidémies, le diabète de type 2 provoqué par l'insulino-résistance ou encore certains cancers (sein et côlon notamment). De plus, les perturbations physiologiques lors de l'obésité vont entraîner le développement d'une inflammation chronique de bas-bruit, conduisant à l'affaiblissement du système immunitaire. Ceci aboutit à un plus haut risque d'être touché par des pathologies inflammatoires chroniques. C'est le cas actuellement des personnes obèses qui présentent une fragilité accrue face au SARS-Cov2 et où les complications peuvent s'avérer sévères (Yang et al., 2020).

1.4.1. Insulino-résistance, diabète de type 2

La complication associée à l'obésité la plus connue est l'insulino-résistance

pouvant conduire à l'installation du diabète de type 2. L'accumulation de graisses au niveau intra-abdominal et par conséquent du tissu adipeux viscéral entraîne une intolérance au glucose et une hyperinsulinémie pouvant aller jusqu'à l'insulino-résistance (Lafontan and Berlan, 2003). Dans ce tissu adipeux viscéral, les adipocytes deviennent résistants au stockage supplémentaire de lipides (Gastaldelli et al., 2017). Cela participe à l'installation de l'insulino-résistance systémique et ainsi à une surcharge de lipides circulants entraînant le dépôt ectopique de lipides au niveau du foie, du muscle et du cœur.

L'action de l'insuline sur le métabolisme du glucose permet de caractériser la sensibilité à l'insuline. Les cibles majeurs des effets de l'insuline sont le tissu adipeux, le foie et le muscle (Capeau, 2003). Au niveau de l'organisme, l'insuline va avoir un rôle anabolique majeur consistant à la mise en réserve et l'utilisation des substrats énergétiques par lipogénèse, lipolyse, captation du glucose etc. En conditions physiologiques, le pic insulinique postprandial provoque l'inhibition de la lipolyse et il en résulte une inhibition de la néoglucogénèse hépatique.

L'insulino-résistance correspond à une réponse inadaptée des cellules cibles de l'insuline à des concentrations physiologiques due à un défaut de captation du glucose, une augmentation importante de la production de glucose hépatique et une altération du métabolisme lipidique. Elle se manifeste également par un défaut de transport du glucose dans le muscle squelettique et le myocarde et à un défaut d'inhibition de la lipolyse dans le tissu adipeux (Nobecourt, 2008). Il en résulte donc une augmentation du niveau de glucose circulant que les cellules β pancréatiques tentent de compenser par une hyperinsulinémie afin d'assurer le maintien de l'homéostasie glucidique et lipidique (Wang et al., 2004) (Figure 3).

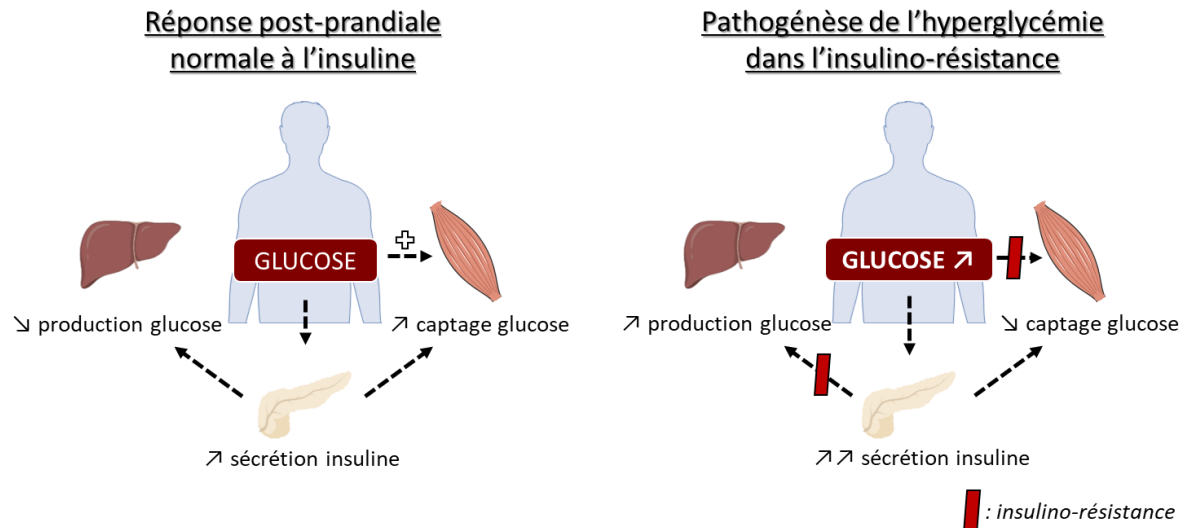


Figure 3 : Réponse de l'insuline en conditions normales et en conditions pathologiques.

Cependant, dans le cas d'une résistance à l'insuline, les cellules pancréatiques sont dans l'incapacité de sécréter suffisamment d'insuline permettant d'assurer le maintien d'une glycémie comprise dans les valeurs physiologiques et provoque donc l'installation du diabète de type 2. Cette perturbation de la signalisation à l'insuline joue un rôle majeur dans le développement du syndrome métabolique.

A l'heure actuelle, le nombre de diabétiques dans le monde est estimé à 463 millions, dont 90-95% de diabétiques de type 2 (International Diabetes Federation, 2019).

1.4.2. Stéatose hépatique

Outre le stockage de graisses au niveau adipeux, des dépôts peuvent également être retrouvés au niveau hépatique. Ces atteintes peuvent provoquer l'apparition de maladies hépatiques. La plus fréquente est la stéatose hépatique non-alcoolique (NAFLD) qui est en augmentation considérable en Europe (Gehrke et al., 2019) et qui est fortement liée à l'épidémie d'obésité. La NAFLD regroupe un large spectre de maladies hépatiques pouvant aller de la simple stéatose, vers la stéatohépatite non-alcoolique (NASH), la fibrose hépatique pouvant entraîner une cirrhose, et finalement l'hépatocarcinome (Willebrords et al., 2015) (Figure 4).

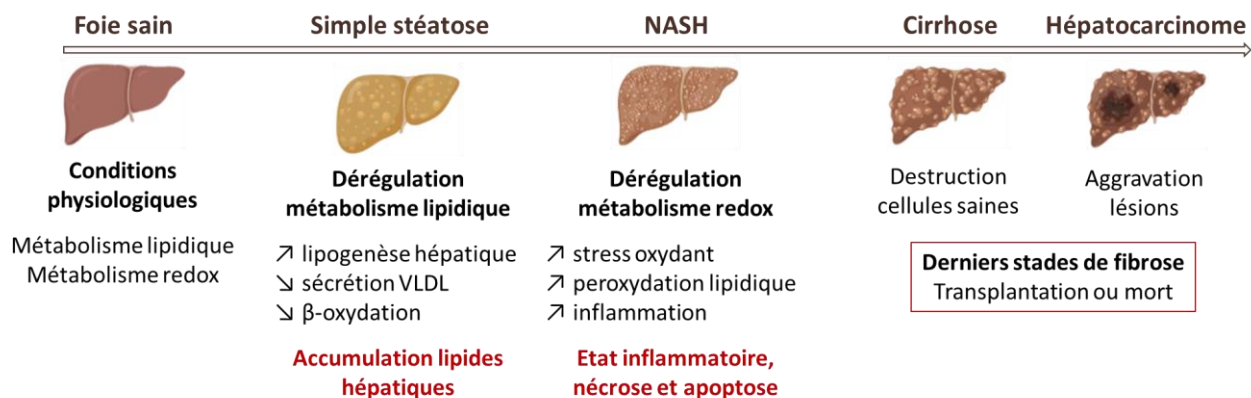


Figure 4 : Développement et progression de la NAFLD. La première étape est la stéatose hépatique simple appelée « steatosis ». Dans cette étape, on retrouve une accumulation de lipides dans le foie en raison de la résistance périphérique à l'insuline. Cette accumulation peut résulter d'une augmentation de la lipolyse par les adipocytes ou par l'augmentation de l'apport en graisse alimentaire, suivie par l'augmentation des acides gras libres. La dysfonction mitochondriale associée à l'insulino-résistance peut aussi induire cette accumulation lipidique par la dysfonction de la beta-oxydation ou bien encore par l'augmentation de la lipogenèse *de novo*. Enfin, la diminution de l'excrétion des triglycérides via la sécrétion de lipoprotéines de basse densité (VLDL) par le foie peut aggraver la stéatose (Koo, 2013).

Ensuite, la seconde étape vers la progression de la NASH est caractérisée par une augmentation du stress oxydant dans les hépatocytes due à une dérégulation du métabolisme redox. Lorsque le stress oxydant hépatique s'intensifie, on retrouve une augmentation de la peroxydation lipidique accompagnée de dommages à l'ADN et l'induction de marqueurs inflammatoires. Tous ces événements contribuent activement au phénomène de fibrose.

La dernière étape représente l'incapacité du foie à renouveler ses cellules. En temps normal, la mort cellulaire stimule la réplication des hépatocytes matures permettant de reconstituer une fonction tissulaire normale. Cependant, le stress oxydant généré dans la NAFLD inhibe cette réplication et favorise la croissance de cellules progénitrices hépatiques. Ces cellules sont capables de se différencier en cellules assimilables aux hépatocytes et sont fortement associées à la fibrose. Cette inefficacité à régénérer des hépatocytes entraîne une altération sévère des fonctions hépatiques menant à la cirrhose. Si les lésions provoquées par la cirrhose s'aggravent avec le temps, cela peut mener à l'insuffisance hépatique et à l'hépatocarcinome

(Dowman et al., 2010).

1.4.3. Syndrome métabolique

Le syndrome métabolique a été défini pour la première fois en 1988 comme un ensemble de perturbations métaboliques et cardiovasculaires (Reaven, 1988). Une actualisation a ensuite été faite par l'OMS (Alberti and Zimmet, 1998) puis mise à jour par le National Cholesterol Education Program (NCEP, 2001). Trois des cinq critères suivants doivent être réunis pour diagnostiquer un syndrome métabolique :

- Obésité abdominale (tour de taille >88 cm chez la femme et >102 cm chez l'homme)
- Pression artérielle systolique >130 mmHg et diastolique >85mmHg
- HDL-Cholestérol <1 mmol/L pour les hommes et <1,3 mmol/L pour les femmes
- Triglycérides >1,7 mmol/L
- Glycémie à jeûn >6,1 mmol/L

Cette définition permet de se rendre compte que l'obésité abdominale joue un rôle important dans le développement des anomalies métaboliques en relation avec l'obésité (Després and Lemieux, 2006).

2. Le tissu adipeux

Le tissu adipeux est un organe à part entière qui a évolué de la représentation d'un dépôt inerte d'excédent d'énergie à un tissu avec des fonctions endocrine, paracrine ou autocrine actives. La plupart des substances libérées par les adipocytes du tissu adipeux, appelées adipokines, régulent l'apport énergétique et le métabolisme dont certaines vont venir agir sur la fonction cardiovasculaire (Gao, 2007) (Figure 5). Certaines de ces adipokines seront présentées dans la partie « Dysfonctions retrouvées lors de l'obésité ».

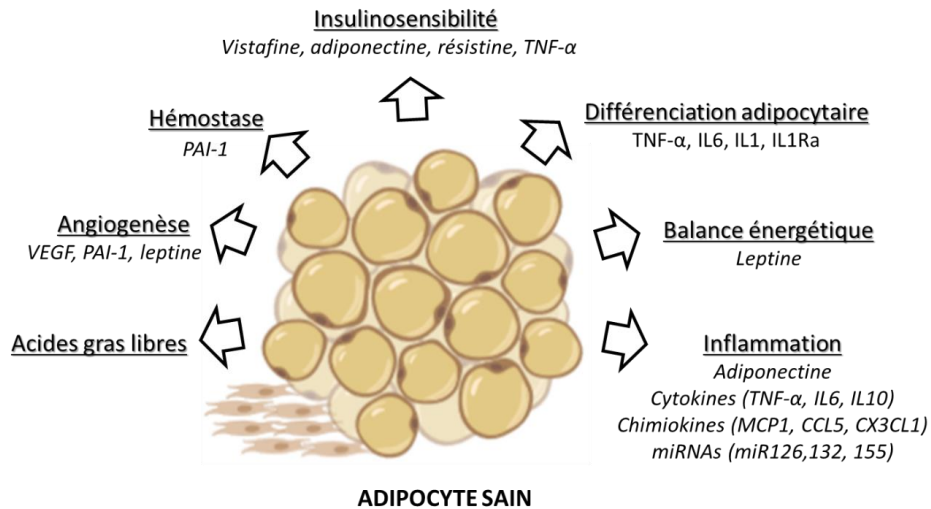


Figure 5 : Tissu adipeux et adipokines.

De ce fait, le tissu adipeux, qui est l'organe majeur impliqué dans le développement de l'obésité et des désordres associés, représente la cible majeure de remaniements cellulaires et structuraux. Cette plasticité adipocytaire permet à l'organisme de pouvoir s'adapter à un grand nombre de conditions physiologiques et pathologiques (Lee et al., 2014).

2.1. Description et composition du tissu adipeux

Le tissu adipeux est constitué majoritairement d'adipocytes et de la fraction stroma-vasculaire (Figure 6). L'adipocyte est une cellule ronde de grande taille composée de plusieurs vacuoles lipidiques pouvant se fusionner en une et repousse donc le noyau et les autres organites vers la périphérie et le cytoplasme. La fraction stroma-vasculaire comprend les cellules précurseurs (pré-adipocytes), les vaisseaux, les fibroblastes ainsi que les cellules immunitaires (leucocytes, macrophages) (Cohen and Spiegelman, 2016; Ouchi et al., 2011).

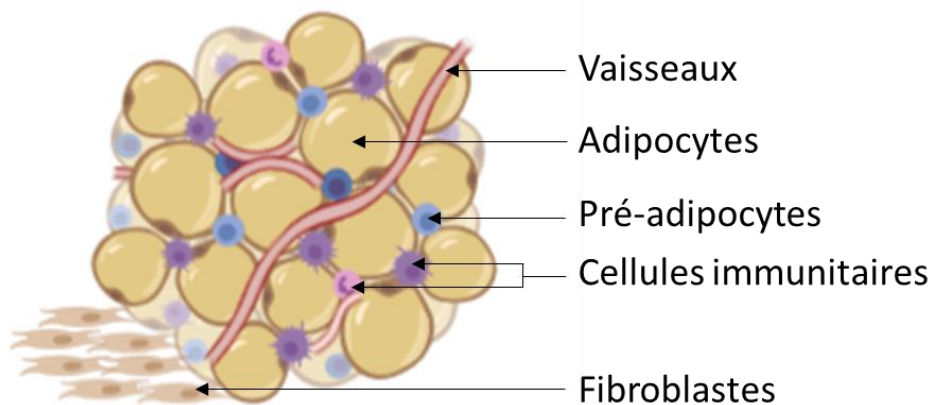


Figure 6 : Structure et composition du tissu adipeux.

Il existe trois types de tissus adipeux : le blanc, le brun et le beige. Les adipocytes proviennent de pré-adipocytes qui ont suivi différentes voies de signalisation afin d'aboutir aux différents types (Kuhn et al., 2012) (Figure 7). Ils présentent des différences de morphologie, de composition et de rôles (Tableau 3).

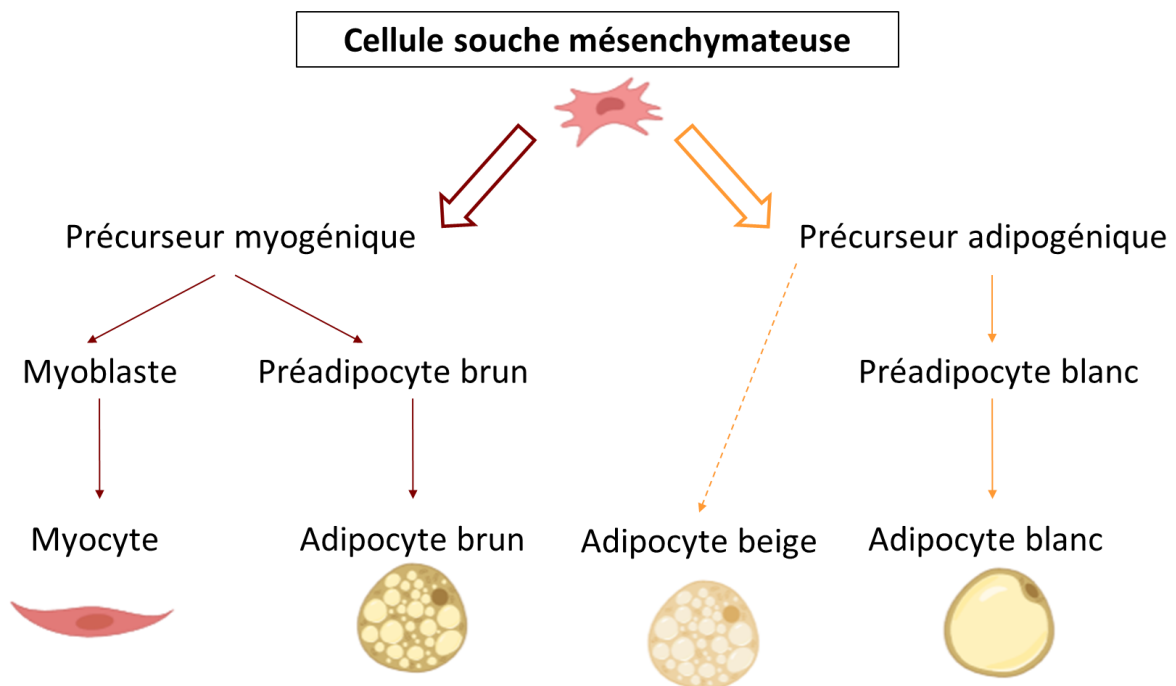


Figure 7 : Origines cellulaires des adipocytes en fonction de leur précurseur.

Tableau 3 : Principales caractéristiques des adipocytes blancs, bruns et beiges.

	Adipocytes blancs	Adipocytes bruns	Adipocytes beiges
Adipocyte	Uniloculaire	Multiloculaire	Multiloculaire
Taille	25-200 µm	15-60 µm	15-60 µm
Mitochondrie	Peu	Abondantes	Abondantes
Vacuole lipidique	Unique	Multiples	Multiples
Noyau	Périphérique	Central	Central

Le tissu adipeux blanc est connu pour être un organe de réserve et d'homéostasie énergétique, à travers le stockage de l'énergie sous forme de triglycérides. Il est très peu vascularisé et pauvre en mitochondries.

Le tissu adipeux brun est connu pour être métaboliquement actif et associé à une production d'énergie sous forme de chaleur via la thermogénèse chimique, elle-même engendrée par le découplage de la phosphorylation oxydative. A l'inverse du tissu adipeux blanc, celui-ci est très vascularisé et riche en mitochondries afin d'assurer son rôle de dépense énergétique.

Récemment identifié et caractérisé, le tissu adipeux beige résulte de la conversion du tissu adipeux blanc en beige. Ce phénomène de « browning » ou de beigisation permet aux adipocytes blancs d'acquérir un phénotype brun et donc de pouvoir dissiper l'énergie sous forme de chaleur (Aldiss et al., 2018; Cinti, 2009). Cette transformation peut se réaliser dans différentes situations comme l'exposition au froid, l'administration d'agonistes des récepteurs β 3-adrénergiques et des récepteurs PPAR- γ (Bonet et al., 2013; van Marken Lichtenbelt et al., 2009). Des stratégies naturelles ont également fait l'objet de nombreuses recherches dans ce phénomène de beigisation (Okla et al., 2017). Inversement, dans le cas d'une consommation d'un régime obésogène, le tissu adipeux brun peut devenir blanc, phénomène appelé blanchiment (« whitening ») (Bartelt and Heeren, 2013) (Figure 8). Outre ces changements, la plasticité adipocytaire peut aboutir à des modifications structurales et notamment l'augmentation de la taille et du nombre des adipocytes présents au sein du tissu adipeux. Ceci sera expliqué plus en détails dans la partie « Dysfonctions retrouvées lors de l'obésité ».

(cuisses, hanches, bassin), on parle d'adiposité « gynoïde ». En revanche, lorsque la graisse est localisée principalement au niveau abdominal, il s'agit d'adiposité « androïde ». Celle-ci reste la forme d'obésité la plus néfaste pour l'Homme et est fortement associée à l'apparition de risques cardiovasculaires (Figure 10).



Figure 10 : Répartition du tissu adipeux en fonction de sa localisation : obésité gynoïde et androïde (Vague, 1947).

Chez l'adulte, le tissu adipeux blanc sous-cutané (TAsc) est situé sous la peau et au niveau inguinal. Le tissu adipeux viscéral (TAv) est présent autour des organes et au niveau mésentérique. Le TAsc représente environ 80% de la masse grasse totale chez le sujet sain et le TAv entre 10-20% de la masse grasse chez l'homme maigre ou obèse et 5 à 10 % chez la femme (Bastard and Fève, 2012). Longtemps considéré comme inexistant chez l'adulte et très présent chez le nouveau-né et les mammifères hibernants, le tissu adipeux brun (TAB) a récemment été détecté chez l'adulte par la technique de tomographie par émission de positrons (PET-scan) fluorescents au niveau supra-claviculaire et dans la région cervicale (Cypess et al., 2009). Au-delà de l'imagerie par PET-Scan, une variété de techniques se sont révélées prometteuses pour l'imagerie du TAB. La résonance magnétique, n'utilisant pas de radiation ionisante, permet à la fois de localiser et de quantifier l'activité du TAB (Sampath et al., 2016; Wu et al., 2020). Une autre technique moins coûteuse et ne nécessitant pas de radiation ionisante repose sur l'ultrasonographie, qui permet de mesurer le flux sanguin du TAB (Baron David et al., 2012). Comme le TAB génère de la chaleur, la thermométrie peut être utilisée. Des études chez des sujets humains ont démontré que l'imagerie thermique pouvait mettre en évidence des augmentations de température induites par le froid (Symonds et al., 2012).

Chez les rongeurs, le tissu adipeux blanc a les mêmes localisations que chez l'Homme. Des dépôts de graisse viscérale sont retrouvés au niveau épïcardique, mésentérique, péricrénal, rétro-péritonéal et en plus au niveau gonadal (Bartelt and Heeren, 2013). La graisse sous-cutanée se situe au niveau abdominal et inguinal (Park et al., 2014). En revanche, le tissu adipeux brun est organisé en dépôts localisés au niveau interscapulaire, cervical, médiastinal (péricardique, péricrénal, péri-aortique) (Figure 11). Des dépôts de tissu adipeux blanc, comme le sous-cutané et l'inguinal, sont susceptibles d'acquérir les caractéristiques du tissu adipeux brun sous certaines conditions citées précédemment (Figure 8). De par leurs activités thermogéniques, ces tissus représentent de potentielles cibles thérapeutiques intéressantes.

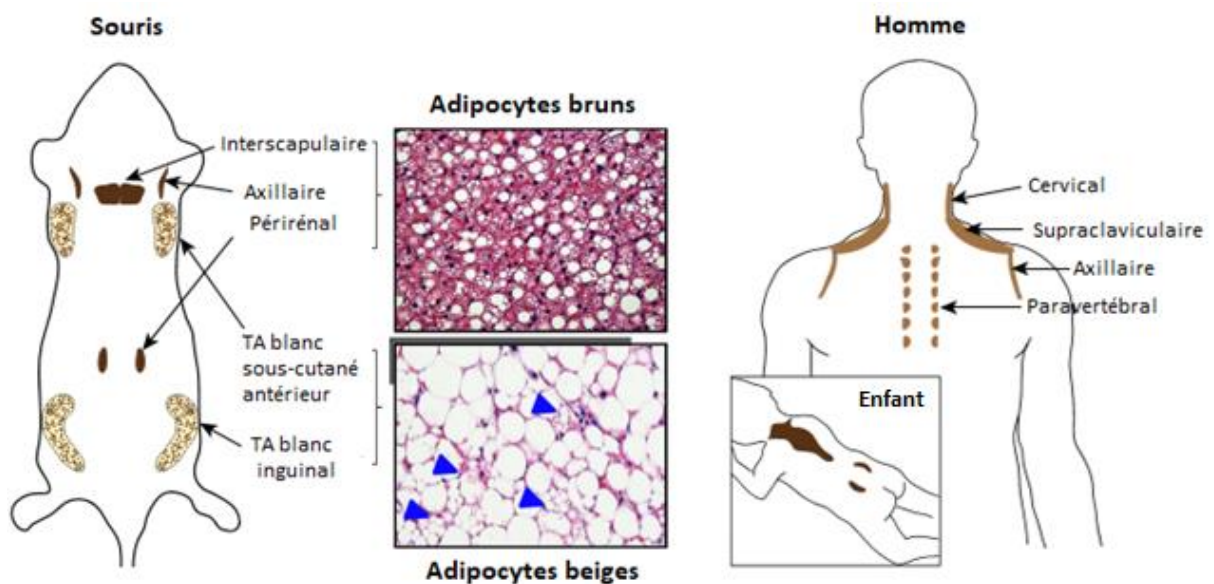


Figure 11 : Localisations anatomiques du tissu adipeux brun et beige chez la souris et l'Homme (d'après Ikeda et al., 2018).

2.3. Rôles du tissu adipeux

Tableau 4 : Rôle des adipocytes blancs et bruns.

	Adipocytes blancs	Adipocytes bruns
Fonctions	Stockage d'énergie Adipogenèse Lipogenèse Lipolyse Sécrétion d'adipokines	Thermogénèse
Oxydation des acides gras	+	+++
Chaîne respiratoire	+	+++

De par leur composition différente, le tissu adipeux blanc et brun vont avoir des rôles différents (Tableau 4).

Le stockage des lipides dans les adipocytes se fait sous forme de triglycérides (TG). La principale source de ces lipides provient des lipides plasmatiques circulants qui sont soit des acides gras non estérifiés (AGNE) liés à l'albumine soit des TG incorporés dans des lipoprotéines provenant de l'alimentation. Une autre partie des TG peut venir de la lipogenèse *de novo* au niveau hépatique, principalement des lipoprotéines à très basse densité (VLDL). Les TG contenus à la fois dans les chylomicrons et dans les VLDL sont hydrolysés par la lipoprotéine lipase (LPL), enzyme sécrétée par les adipocytes et ancrée sur la membrane de cellules endothéliales des capillaires sanguins, en 2-monoglycérol. Les protéines de transports (FATP) permettent la captation des acides gras libres par les adipocytes et ces acides gras se lient ensuite à des protéines cytoplasmiques (FABP) pour être activés en acyl-CoA par une Acyl-CoA synthase. Ils peuvent ensuite être ré-estérifiés en TG en présence de glucose-3-phosphate (G-3-P). Les acides gras néosynthétisés par la voie lipogénique assurent le stockage des lipides sous forme de TG. La lipogenèse *de novo* contribue de manière minoritaire au stockage des TG. Principalement, la régulation du stockage des acides gras est soumise à un contrôle nutritionnel (glucose, AGNE) mais elle est également sensible à des hormones comme l'insuline, les stéroïdes ou encore les catécholamines.

La lipolyse, quant à elle, est le processus permettant la libération des AGNE par l'hydrolyse des TG contenus dans la gouttelette lipidique. Ce mécanisme permet de subvenir aux besoins de l'organisme en cas de restriction énergétique. La lipolyse est

sous l'action de deux lipases, la lipase hormono-sensible (HSL) et la triglycéride lipase (ATGL). Ces enzymes catalysent les réactions successives d'hydrolyses des TG en diacylglycérol, en monoacylglycérol et en glycérol. Finalement, à chaque étape il y a libération de molécules d'acides gras dans le sang et qui sont par la suite utilisables par les autres cellules de l'organisme à des fins énergétiques (Figure 12). Comme pour la lipogénèse, la lipolyse est soumise à un contrôle nutritionnel et plurihormonal (insuline, adrénaline, noradrénaline). L'état métabolique, nutritionnel et hormonal de l'organisme régule le flux d'AGNE entrant et sortant du tissu adipeux.

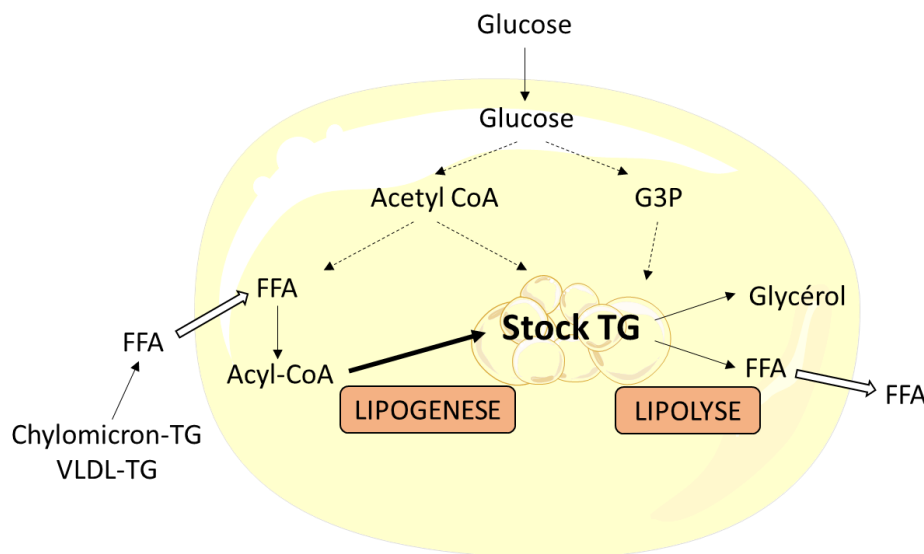


Figure 12 : Étapes de lipogénèse et de lipolyse dans l'adipocyte.

Le tissu adipeux brun régule la thermogénèse dite non frissonnante médiée par le système nerveux sympathique. Cette capacité thermogénique est permise grâce à la présence abondante dans la membrane interne mitochondriale d'une protéine découplante, l'UCP1 (Uncoupling Protein 1) ou thermogénine. Suite à une exposition au froid ou à l'ingestion de nourriture, une libération de noradrénaline produite par le système nerveux sympathique entraîne une augmentation du nombre d'adipocytes bruns, de mitochondries et par conséquent de l'expression d'UCP1 (Merlin et al., 2016). Cette protéine découple la phosphorylation oxydative en facilitant la diffusion des protons à travers la membrane interne mitochondriale provoquant ainsi une dissipation du gradient de protons entre l'espace intermembranaire et la matrice mitochondriale. Finalement, l'énergie résultant de l'oxydation des acides gras est dissipée sous forme de chaleur au lieu d'une production d'énergie sous forme d'ATP (Adénosine triphosphate) (Figure 13).

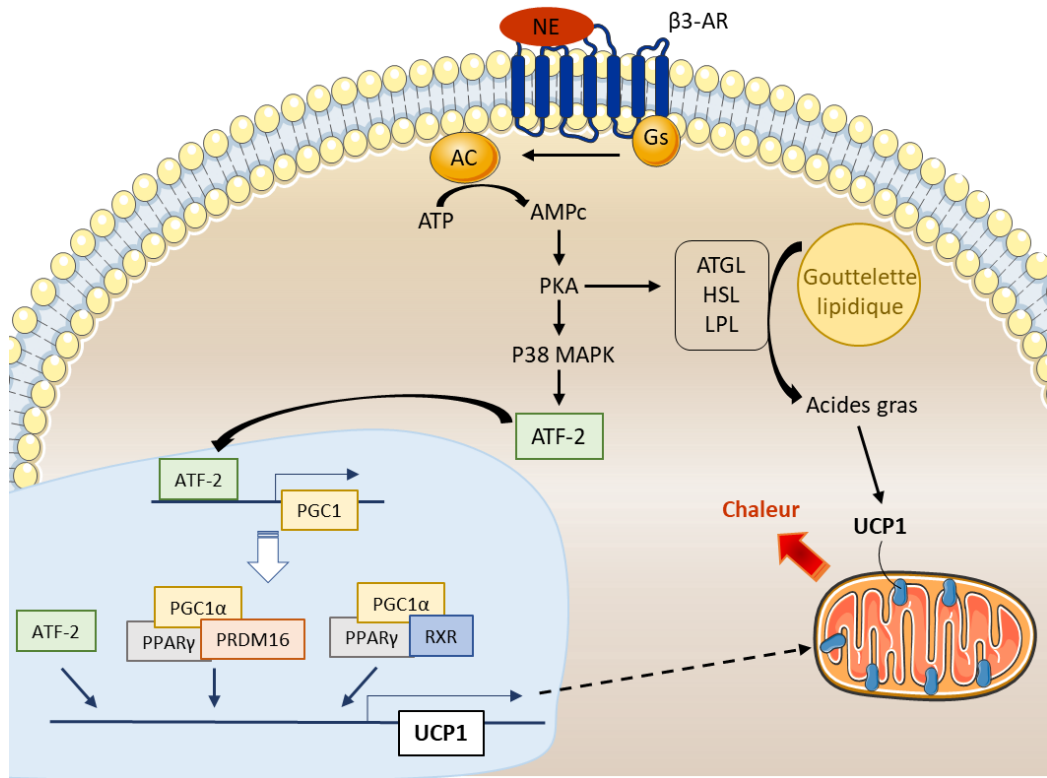


Figure 13 : Thermogenèse dans l'adipocyte brun (Adapté de Merlin et al., 2016).

2.4. Dysfonctions adipocytaires retrouvées lors de l'obésité

Lors de l'installation de l'obésité, des modifications phénotypiques peuvent aussi être observées. Ceci se traduit par une augmentation 1/ de la taille des adipocytes afin de pouvoir accueillir l'excédent d'énergie, phénomène appelé hypertrophie ou 2/ du nombre d'adipocytes au sein du tissu adipeux, appelé hyperplasie (Spalding et al., 2008).

En plus de modifications structurales, l'obésité induit des changements fonctionnels. La dysfonction adipocytaire va favoriser l'installation de plusieurs paramètres comme un statut inflammatoire chronique de bas-grade conduisant à une insulino-résistance systémique et périphérique, une hypoxie tissulaire ainsi que des dysfonctions endocrines (Klötting and Blüher, 2014).

Tous ces événements vont entraîner un déséquilibre de l'homéostasie se traduisant par une modification de sécrétions d'adipokines (adiponectine, leptine) ainsi que des cellules inflammatoires.

Les études portant sur le lien entre l'obésité et l'inflammation datent d'il y a environ

30 ans. Chez les souris obèses, il avait été reporté pour la toute première fois une augmentation de production de la quantité de cytokine pro-inflammatoire Tumor Necrosis Factor α (TNF- α) (Hotamisligil et al., 1995). A la suite de cette découverte, de nombreuses recherches décrivant les différences inflammatoires entre les animaux obèses et normopondérés ainsi que chez l'Homme ont été réalisées. Notamment, une augmentation des taux circulants plasmatiques de nombreux médiateurs inflammatoires a été décrite chez les obèses (Calder et al., 2011; Gregor and Hotamisligil, 2011; Landrier et al., 2019b) (Tableau 5). Les adipocytes du tissu adipeux produisent également la cytokine MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1) conduisant à l'infiltration macrophagique dans le tissu adipeux et entraînant une inflammation chronique (Gregor and Hotamisligil, 2011). Il en résulte donc une augmentation du nombre de macrophages due au recrutement et à la différenciation de monocytes périphériques, venant accroître la population de macrophages résidents déjà présents. De plus, une modification du phénotype des macrophages a été observée dans le tissu adipeux obèse. Classiquement, 2 sous-populations de macrophages sont distinguées : les M1 sécrétant des molécules pro-inflammatoires telles que le TNF- α , IL-1 β , IL-6, 12 et MCP-1 et les M2 anti-inflammatoires sécrétant IL-4, IL10, IL-13 et TGF- β (Apostolopoulos et al., 2016). Dans le tissu adipeux de personnes minces, on retrouve principalement des macrophages résidents de type 2 alors que chez les patients obèses, une majorité de macrophages de type 1 est rapportée (Chylikova et al., 2018). Ce phénotype pro-inflammatoire pourrait expliquer la propagation de l'inflammation associée à l'obésité.

Tableau 5 : Fonctions des différents médiateurs inflammatoires.

Groupe	Nom	Fonctions
Hormones	Adiponectine	Insulino-sensible Stimule l'oxydation des AG Action anti-inflammatoire
	Leptine	Signal de satiété par effet direct sur l'hypothalamus Stimule la lipolyse, inhibe la lipogenèse, stimule l'oxydation des AG
	Résistine	Induit l'insulino-résistance Différenciation adipocytaire
Protéines de la phase aigüe	PAI Plasminogen Activator Inhibitor	Inhibition système fibrinolytique Induit l'insulino-résistance
	Haptoglobine	Propriétés anti-oxydantes
Cytokines	IL-6 Interleukin 6	Pro-inflammatoire Diminution voies de la leptine et de l'insuline
	IL-10	Inhibition production cytokines Diminution réponse immunitaire
	TNF- α Tumor Necrosis Factor α	Pro-inflammatoire Induit l'insulino-résistance Augmentation lipolyse dans les adipocytes
Chimiokines	CCL5 C-C motif ligand 5	Recrutement leucocytes sur les sites inflammatoires
	MCP1 Monocyte Chemoattractant Protein 1	Recrutement des macrophages sur les sites inflammatoires Augmentation lipolyse et sécrétion leptine
Facteurs de croissance	Angiopoïétine	Impliquée dans l'angiogenèse Stimulation/prolifération cellules endothéliales
	TGF- β Transformation Growth Factor β	Anti-inflammatoire Effet sur la prolifération, la différenciation et l'apoptose
miRNAs	miR-14, mir-218, let-7	Métabolisme lipidique et glucidique
	Familles miR-17/20/93, miR-21/590-5p, miR-200b/c, miR-221/222, let-7/miR-98, miR-203	Régulation par l'alimentation
	miR-21	Corrélation avec l'IMC
	miR-132, miR-126, miR-193b, miR-145	Régulation de l'expression de marqueurs inflammatoires
	miR-155	Inflammation adipocytaire

L'adiponectine, considérée habituellement comme ayant des propriétés de sensibilisation à l'insuline et anti-inflammatoires, est retrouvée diminuée lors de l'obésité (Trayhurn and Wood, 2004). Elle est impliquée dans le métabolisme glucidique et lipidique et agit au niveau cellulaire en se fixant principalement sur deux récepteurs : AdipoR1 et AdipoR2, respectivement exprimés dans le muscle et dans le foie. Une fois activés, ces récepteurs se lient à une protéine adaptatrice qui relaye l'activation de l'AMPK (Adenosine MonoPhosphate activated protein Kinase). Ceci provoque l'entrée de glucose dans le muscle et le foie, l'augmentation de l'oxydation des acides gras et l'inhibition de la néoglucogenèse (Reverchon et al., 2013).

De façon intéressante, la leptine est également impliquée dans l'homéostasie du glucose et la balance énergétique. Elle permet la capture du glucose, l'oxydation des acides gras et permet de prévenir de l'accumulation de lipides au niveau du tissu adipeux et des tissus sensibles à l'insuline. Chez les individus obèses, une hyperleptinémie est observée et conduit à une résistance à la leptine (Vázquez-Vela et al., 2008). Ainsi, la leptine perd sa capacité à contrôler le développement de l'obésité en ne régulant plus la prise alimentaire.

Les cytokines inflammatoires interfèrent avec la signalisation de l'insuline en activant les protéines sérine/thréonine kinases dont notamment les kinases Jun N-terminale kinase (JNK) et Inhibitor of nuclear factor Kappa-B Kinase (IKK β).

Elles vont avoir plusieurs rôles dont l'inhibition de la phosphorylation de la tyrosine Insulin Receptor Substrate (IRS-1), la régulation des programmes de transcription des effecteurs terminaux Activator Protein-1 (AP1) et Nuclear Factor-Kappa B (NF- κ B) (Gao et al., 2002; Tanti and Jager, 2009) (Figure 14).

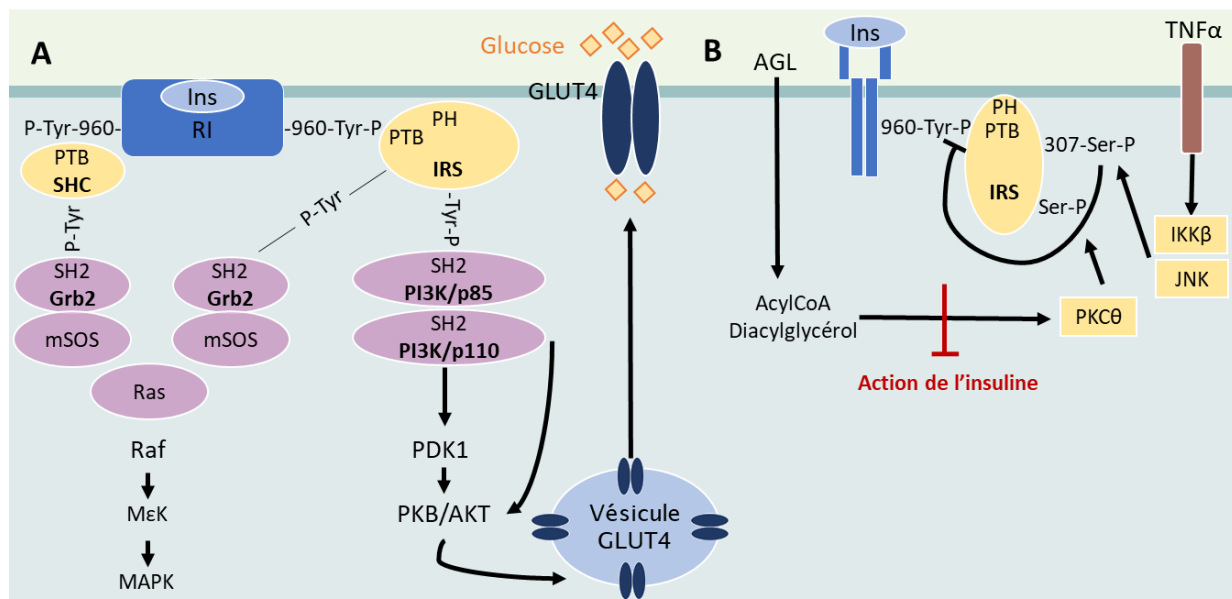


Figure 14 : (A) Principales voies de signalisation de l'insuline et (B) Inhibition du signal insulinaire (Adapté de Capeau, 2003).

(A) Les protéines IRS sont positionnées au niveau de la face cytosolique de la membrane plasmique par leur domaine PH (domaine d'homologie). Elles positionnent ainsi leur domaine PTB (phosphotyrosine binding), en face de la tyrosine 960 du récepteur à l'insuline (RI) et se fixent au RI sur la tyrosine 960 phosphorylée par l'intermédiaire de leur domaine PTB. La moitié carboxy-terminale des protéines IRS phosphoryle des résidus tyrosines spécifiques sur les IRS. Les protéines IRS ainsi phosphorylées sont à leur tour reconnues par les domaines SH2 (src homology 2) de protéines relais : PI3 (phosphatidyl-inositol 3) kinase, Grb2 (growth factor receptor-bound protein 2). La PI3 kinase crée ensuite des sites de reconnaissance d'autres kinases cellulaires telles que PKB/Akt qui va à son tour phosphoryler et activer d'autres relais cellulaires impliqués dans les effets métaboliques de l'hormone (synthèse de glycogène, effets anti-apoptotique et anti-lipolyse). PKB/Akt permet également la translocation de GLUT4 à la membrane cellulaire, augmentant ainsi l'absorption du glucose. L'autre protéine relais Grb2, fixée sur des phosphotyrosines spécifiques des IRS permet d'activer le facteur d'échange nucléotidique SOS (son of sevenless). SOS active la protéine G Ras activant par la suite la kinase Raf. Finalement, Raf phosphoryle et active la MAP kinase MèK qui va activer des kinases impliquées dans la synthèse protéique.

(B) Les kinases JNK et IKKβ activées par le TNFα exercent un rétrocontrôle négatif du signal de l'insuline. Elles phosphorylent la sérine 307 de l'IRS et empêchent ainsi l'interaction du domaine PTB avec la tyrosine 960 phosphorylée du RI et donc la transmission du signal insulinaire. L'élévation des acides gras libres (AGL) et l'accumulation de diacylglycérol et d'acylCoA peuvent conduire à l'activation de la PKCθ (protéine kinase spécifique des sérines/thréonines) et donc à la phosphorylation de l'IRS sur Ser/Thr.

La voie NF-κB joue un rôle essentiel dans la régulation de l'inflammation avec comme gènes cibles le TNF-α, l'IL-6 et CCL2 et est retrouvée augmentée dans le cas d'obésité. De plus, il a été montré chez les souris invalidées pour IKKβ nourries avec une nourriture riche en graisse, une meilleure sensibilité à l'insuline (Yuan et al., 2001).

Les protéines kinases JNK appartiennent à la famille des Mitogen-Activated Protein (MAP) kinases et sont impliquées dans de nombreuses voies de stress. Cette voie joue un rôle clé dans l'inflammation induite par le stress du réticulum endoplasmique et dans l'inhibition de la sensibilité à l'insuline (Gregor and Hotamisligil, 2011) et est activée par l'obésité (Sabio and Davis, 2010). Les souris transgéniques déficientes pour le gène JNK présentaient une protection contre la résistance à l'insuline ainsi qu'une baisse de prise de poids malgré la consommation d'un régime riche en graisse (Hirosumi et al., 2002). Ce résultat est également obtenu lorsque cette voie est inhibée par des inhibiteurs pharmacologiques comme le salicylate (Kim et al., 2001). De plus, la voie JNK est également impliquée dans l'inflammation et il a été montré qu'elle était nécessaire pour l'installation de l'insulino-résistance induite par l'obésité. Dans l'étude d'Han et *al.*, des souris déficientes en JNK et soumises à un régime riche en graisse conservaient leur sensibilité à l'insuline tout en étant obèses (Han et al., 2012).

L'expansion du tissu adipeux s'accompagne également de zones hypoxiques. Ces dernières sont dues à une rarification des capillaires sanguins dans le tissu adipeux (Loustau et al., 2020; Ye et al., 2007). Celle-ci est étroitement corrélée à une inflammation tissulaire puisque la réduction du flux sanguin peut contribuer à la nécrose des adipocytes par ischémie induisant ainsi le recrutement et la prolifération de macrophages. De plus, le tissu adipeux obèse présente une plus faible densité de capillaires (Loustau et al., 2020) ainsi qu'une augmentation du diamètre suggérant une vascularisation moins efficace (Pasarica et al., 2009). Chez des souris, l'obésité induite soit par la consommation d'un régime riche en graisse ou génétiquement, provoque une hypoxie adipocytaire ainsi qu'une inflammation par la diminution de la pression partielle en oxygène pouvant atteindre une réduction de 70% dans le tissu adipeux viscéral (Ye et al., 2007). Outre ces phénomènes d'inflammation et d'hypoxie, le tissu adipeux va également être confronté à un stress du réticulum endoplasmique et à un stress oxydant.

2.5. Ectopisme

La dysfonction adipocytaire, aggravée par l'insulino-résistance systémique, va bloquer la lipogenèse, ralentir l'action anti-lipolytique de l'insuline et donc induire une augmentation du flux d'acides gras libres, n'étant plus gérés par les adipocytes. Chaque individu possède sa propre limite intrinsèque de capacité à stocker l'excès de

lipides dans le tissu adipeux. Lorsque l'organisme est dépassé par la surcharge d'acides gras alimentaires, d'autres organes vont être affectés et des dépôts adipeux vont être redirigés vers le foie, les muscles et le cœur. Ces dépôts constituent la graisse ectopique et se distinguent en deux types : soit par la formation de tissus adipeux autour des organes soit par l'accumulation de triglycérides intracellulaires dans des tissus adipeux appelée stéatose (Figure 15). De plus, ces dépôts ectopiques vont avoir une action locale ou systémique. Les dépôts de graisses viscérale, intra-hépatique et intra-musculaire ont un effet systémique conduisant aux perturbations métaboliques. Ces perturbations métaboliques regroupent l'inflammation et le déséquilibre des cytokines pouvant aller jusqu'au syndrome métabolique. Les dépôts de graisses périvasculaire et épigardique exercent des effets locaux participant à la survenue des maladies cardiovasculaires (Britton and Fox, 2011). Suivant la localisation de ces effets, on retrouve des atteintes au niveau myocardique (dysfonction myocardique et arythmies), artériel (athérosclérose des artères coronaires et vaisseaux périphériques) et au niveau rénal (glomérulopathie) (Ferrara et al., 2019).

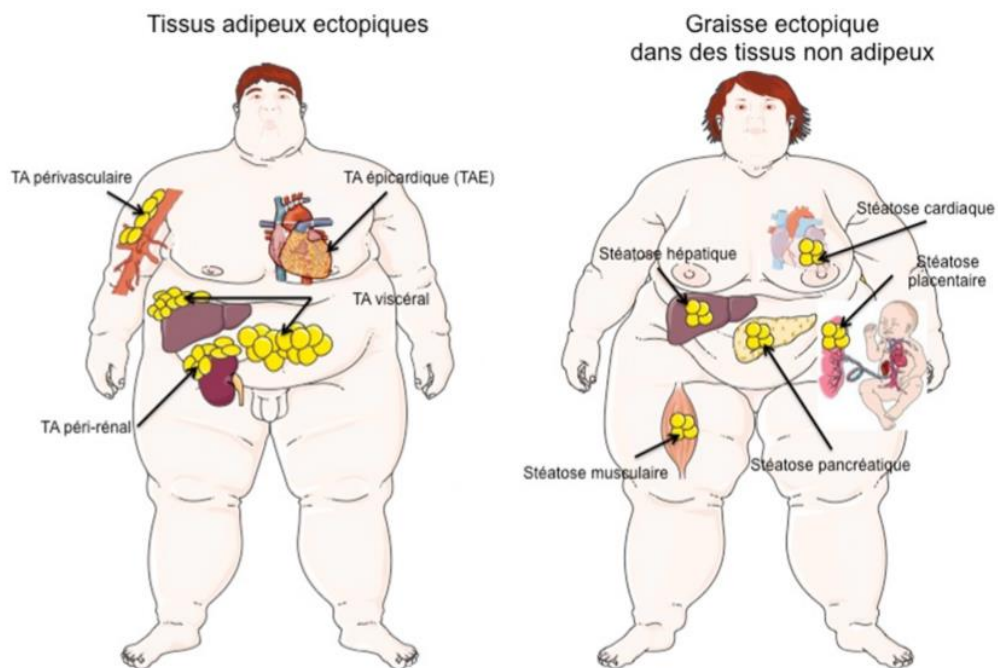


Figure 15 : Différents types de dépôts ectopiques (Gaborit et al., 2013).

De par ces interactions, un véritable dialogue inter-organes se met en place amenant le développement d'anomalies métaboliques et cardiovasculaires associées à l'obésité. Ce dialogue se résume principalement par la sécrétion de molécules

respectivement appelées adipokines, myokines et hépatokines pour le tissu adipeux, le muscle et le foie (Figure 16). Ces organes métaboliques communiquent ainsi entre eux afin de réguler l'homéostasie énergétique et la sensibilité à l'insuline. Les adipokines vont agir sur le foie et le muscle en participant au niveau hépatique à l'accumulation de graisses, le captage des acides gras, la production de glucose et au niveau musculaire au captage du glucose, à la lipolyse et à la sensibilité à l'insuline.

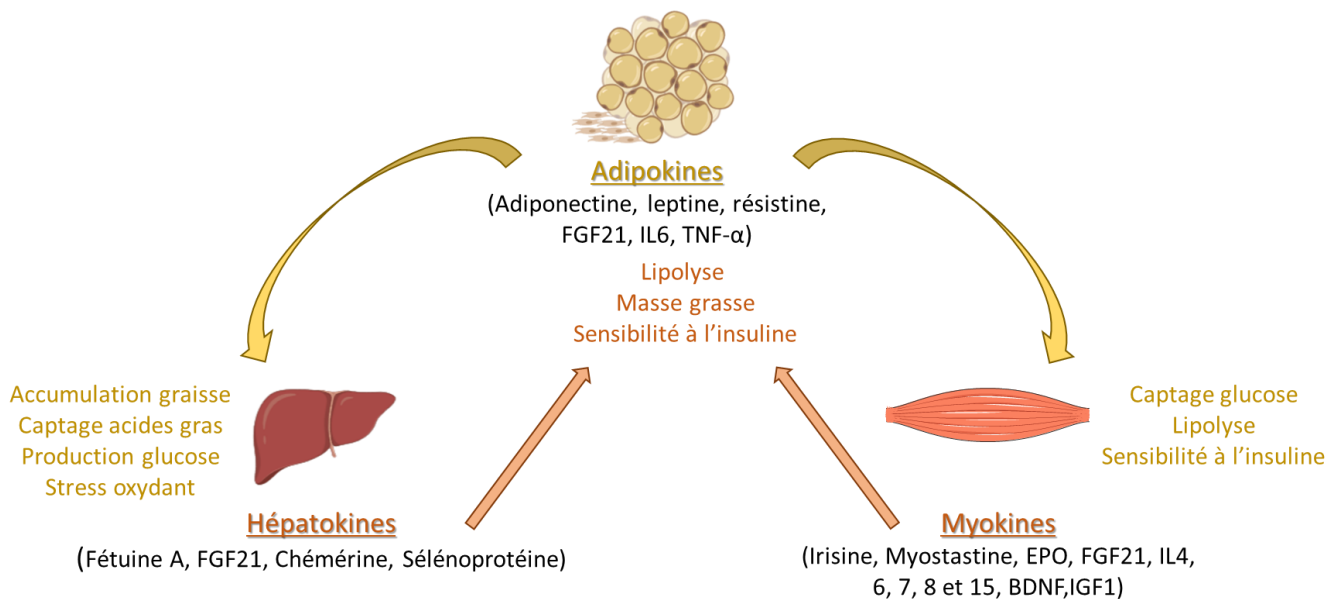


Figure 16 : Sécrétions de molécules par le tissu adipeux, le muscle et le foie et interactions. BDNF : Brain Derived Neurotrophic Factor, EPO : erythropoietin ; FGF21: Fibroblast Growth Factor 21; IGF : Insulin Growth Factor ; IL-6: Interleukin 6 ; TNF-α : Tumor Necrosis Factor α.

L'excès de nutriments dans l'organisme va favoriser la surcharge d'acides gras libres qui vont pouvoir se stocker au niveau du foie (Azzu et al., 2020). Cette accumulation de lipides dans le foie protège les autres organes de cette surcharge lipidique quand le tissu adipeux n'est plus capable d'assurer sa fonction de stockage. Elle peut être transitoire comme définitive lorsqu'elle est associée à l'obésité. On parle alors de stéatose hépatique et c'est un marqueur précoce du syndrome de dépôts ectopiques de lipides. Des molécules appelées hépatokines sont libérées par le foie et vont avoir une action sur les autres organes. La Féтуine A, la sélénoprotéine et la chémérine vont participer à l'insulino-résistance, l'intolérance au glucose ainsi qu'au développement de la stéatose hépatique (Oh et al., 2016). Au niveau adipeux, ces hépatokines vont également réguler la lipolyse et l'accumulation de masse grasse.

Récemment, les myokines (molécules libérées par le muscle squelettique) ont été découvertes et ont des fonctions endocrines et paracrines (Liu et al., 2017). Il existe

une réelle communication entre les adipokines et les myokines (Graf and Ferrari, 2019). Ceci va entraîner la perturbation de la signalisation à l'insuline ainsi que le captage du glucose (Tableau 6). De plus, elles vont agir au niveau adipeux en régulant la lipolyse, l'accumulation de masse grasse et la sensibilité à l'insuline comme les hépatokines.

Les altérations de la lipogénèse et de la lipolyse conduisent non seulement à une accumulation excessive de triglycérides au sein de ces différents organes, mais également à l'accumulation de dérivés lipidiques toxiques, phénomène appelé lipotoxicité. Ces métabolites intermédiaires sont générés par les étapes de synthèse et de dégradation des triglycérides et phospholipides (Capel et al., 2013). Il en existe plusieurs comme l'acyl-CoA, les DAG (diacylglycérols), les céramides, les acyl-carnitines et certaines prostaglandines. Ces intermédiaires interfèrent avec la signalisation de l'insuline en activant des voies pro-inflammatoires impliquées dans la résistance à l'insuline. Par exemple, l'accumulation de DAG provoque une activation de protéines kinase C qui vont interagir avec le récepteur à l'insuline et s'opposer à la transduction du signal insulinaire (Jornayvaz et Shulman, 2012).

Tableau 6 : Effets des adipo-myokines sur le muscle squelettique et le tissu adipeux.

Adipo-myokines	Effets sur le muscle squelettique	Effets sur le tissu adipeux
FGF21	Contrôle homéostasie glucidique, sensibilité à l'insuline et cétogénèse	Thermogénèse Browning
BDNF	Augmentation de l'oxydation des acides gras	Taille des adipocytes
Myostatine	Inhibition hypertrophie musculaire	Lipolyse, oxydation lipidique mitochondriale
IL-6	Hypertrophie musculaire, captage glucose, dégradation glycogène, lipolyse, effet anti-inflammatoire	Augmentation lipolyse, oxydation acides gras, effet pro-inflammatoire
Irisine	Stimulation captage glucose, métabolisme lipidique, croissance musculaire	Browning, lipolyse, stimulation glycogénèse, baisse gluconéogenèse et lipogénèse hépatique

Au niveau cardiaque, le tissu adipeux épicardique s'accumule autour du myocarde et cette accumulation de lipides est associée à l'apparition de cardiomyopathies induisant un remodelage cardiaque (Greulich et al., 2012; Schaffer, 2003). Celle-ci peut induire la mort cellulaire par apoptose des cardiomyocytes et ainsi contribuer à l'altération de la fonction systolique.

Le tissu adipeux interagit également avec le pancréas en induisant le captage du glucose via l'action de l'insuline qui entraîne le stockage de triacylglycérol dans les adipocytes. Il a également été montré que le profil pro-inflammatoire des adipokines dans le tissu adipeux obèse contribue aux lésions des cellules β pancréatiques. Les adipokines telles que la leptine, la résistine ou encore l'adiponectine vont jouer un rôle important dans la dysfonction des cellules β et dans le développement du diabète de type 2 (Romacho et al., 2014).

3. Prise en charge de l'obésité

Les conséquences économiques, médicales et psychologiques de la pandémie d'obésité exigent une application généralisée des traitements et des interventions efficaces pour lutter contre l'obésité. L'apparition de l'obésité est principalement due à de mauvaises habitudes alimentaires et comportementales. De ce fait, une meilleure qualité de vie, tant sur le plan nutritionnel avec un apport suffisant de micro- et macroéléments que sur le plan social avec des activités physiques régulières ont un rôle crucial dans le traitement de l'obésité. Les plans d'intervention au niveau mondial, mis en place par différents organismes sanitaires comme l'OMS visent à améliorer la prise en charge et la réduction du nombre d'obèses.

Un plan de prévention dans la lutte contre l'obésité a été mis en place dès 2011 par le Ministère de la Santé en France et la Haute Autorité de Santé (HAS) qui permettrait d'atteindre des diminutions significatives de respectivement 15% et 20% concernant les adultes et les enfants/adolescents d'ici 2023. La HAS a ainsi publié deux recommandations, l'une pour la prise en charge de l'adulte, l'autre pour la prise en charge de l'enfant et de l'adolescent. Ces recommandations destinées aux médecins traitants ont pour objectif d'améliorer la qualité de la prise en charge médicale de premier recours des personnes ayant un surpoids ou une obésité. De plus, en 2018, l'OMS a établi une stratégie mondiale dont le but est de promouvoir et de protéger la santé grâce à une alimentation saine et à l'exercice physique d'ici 2030, l'objectif étant

de réduire de 15% l'inactivité aussi bien chez les adultes que chez les adolescents.

3.1. Les traitements médicamenteux

Des traitements médicamenteux existent mais restent très limités. Autrefois, des médicaments dits « coupe-faim » étaient prescrits mais sont désormais interdits dans le traitement de l'obésité depuis de nombreuses années. Actuellement, il n'existe plus qu'un médicament en France : l'orlistat (Bansal and Al Khalili, 2020). Ce médicament a pour effet une réduction de l'absorption des gras alimentaires d'environ 30%. Les matières grasses non digérées sont excrétées dans les selles. Il doit être accompagné d'un régime faible en gras pour éviter ou réduire les effets indésirables. L'orlistat a aussi été administré en combinaison avec de l'acarbose et a montré des effets substantiels sur la réduction de l'appétit et de la glycémie postprandiale (Holmbäck et al., 2020). En combinaison avec un régime hypocalorique, le traitement à l'orlistat s'est révélé efficace pour promouvoir la perte de poids sur une période d'un an. Ces essais cliniques ont rapporté une baisse de poids comprise entre 2 et 5 kilos (Ballinger and Peikin, 2002).

Néanmoins, la prescription de thérapie anti-obésité doit être associée à une approche plus complète associant aussi une diète et des programmes d'exercice physique selon un récent rapport de Milano et son équipe (Milano et al., 2020).

3.2. Les interventions chirurgicales

Le traitement de l'obésité par les chirurgies bariatriques est réservé aux personnes souffrant d'obésité morbide c'est-à-dire 1/ celles dont l'IMC dépasse 40, 2/ celles dont l'IMC est supérieur à 35 et souffrant d'obésité associée à une ou plusieurs complications métaboliques, 3/ celles dont l'obésité a des conséquences graves sur la vie professionnelle ou familiale ; 4/ celles qui ne parviennent pas à perdre suffisamment de poids et dont l'IMC reste compris entre 35 et 39,9 kg/m^2 malgré un régime alimentaire et la pratique d'une activité physique (traitement hygiéno-diététique) (Dragano et al., 2020). Le but de cette intervention étant de restreindre l'absorption des aliments afin de réduire l'apport calorique journalier et l'ingestion de nourriture d'environ 40%.

Trois types majeurs d'interventions existent : la gastroplastie, qui regroupe la sleeve gastrique, pose d'agrafes, et l'anneau gastrique, pose d'un anneau modulable ;

le ballon gastrique et le by-pass gastrique. L'anneau gastrique est placé autour de la jonction entre l'œsophage et l'estomac, la gastrectomie longitudinale consiste à retirer les deux tiers de l'estomac et enfin le court-circuit gastrique à réduire le volume de l'estomac et modifier le circuit alimentaire. Cette dernière chirurgie est réalisée par le raccord d'une poche stomacale résiduelle directement à une portion de l'intestin grêle (jéjunum) par pontage gastrique. Elle permet de réduire considérablement le volume de l'estomac et permet de réduire significativement la masse pondérale en outrepassant la partie proximale de l'intestin.

La chirurgie bariatrique est connue pour être efficace et aide à perdre du poids durablement. Cependant, ces interventions sont très coûteuses financièrement et peuvent dramatiquement changer la vie des patients avec un changement de mode de vie impliquant une activité physique régulière, la prise quotidienne à vie de compléments tels que les oligoéléments, vitamines et minéraux (Arterburn et al., 2020; Bal et al., 2012).

3.3. Les interventions sur le mode de vie

Des études cliniques visant la perte de poids mettent en place des restrictions alimentaires accompagnées de programmes d'exercice physique. Cependant, ces études présentent des limites puisque le suivi des différents régimes et la réalisation d'activité physique peuvent être jugées de manière subjective (Benaich et al., 2020).

Dans le cadre du traitement de l'obésité, des modifications axées sur le mode de vie sont préconisées, en particulier sur l'exercice physique et le régime alimentaire (Ferrari et al., 2020; Roderka et al., 2020). Ces recommandations jouent à plusieurs niveaux : effets préventifs notables, stabilisation du poids, voire même réduction pondérale modérée, mais significative d'un point de vue clinique. Cependant, l'un des inconvénients à ces interventions est d'induire des phénomènes de découragement et de perte de motivation chez les patients obèses.

3.3.1. Restriction des apports caloriques

La première intervention concerne les apports caloriques. Des troubles alimentaires sont observés chez les personnes obèses dont le grignotage, les excès boulimiques ou compulsifs, la mauvaise qualité nutritionnelle des aliments, il est donc important de lutter contre ces mauvaises habitudes (Laster and Frame, 2019; Williamson et al., 2020). Une diminution de l'apport calorique par la densité et la quantité sont

préconisés tout en respectant un rythme alimentaire normal avec des prises de repas à heure fixe (Kessler and Pivovarova-Ramich, 2019). Le rythme circadien est soumis à une régulation métabolique. En temps normal, l'expression cyclique des régulateurs métaboliques coordonnent les processus cellulaires de manière efficace alors que des perturbations métaboliques dues à un déséquilibre ou un excès nutritionnel vont résulter en une atténuation de la régulation métabolique.

3.3.2. Promotion de l'activité physique

La méthode d'intervention la plus connue reste l'activité physique et est considérée comme thérapeutique à part entière dans de nombreuses maladies chroniques et états de santé (Depiesse et al., 2016; Inserm, 2019). Elle est importante dans les programmes de perte de poids mais également dans le maintien pondéral après une perte de poids conséquente. Il a été établi par l'OMS une liste de recommandations d'activité physique et pour les adultes de 18 à 64 ans, au moins 150 minutes par semaine d'activité physique d'endurance à intensité modérée sont préconisées. Ce temps d'activité couplé à une réduction des apports alimentaires présente un impact positif (Thompson et al., 2013). Il est évident que pour les personnes obèses, ces valeurs sont difficilement atteignables. Il est donc primordial, dans la prise en charge de l'obésité d'accompagner ces personnes en leur proposant des programmes d'activité physique adaptée. L'amélioration de la prise en charge de l'obésité infantile consiste à élaborer des recommandations spécifiques de bonnes pratiques en tenant compte des goûts individuels, de l'accessibilité des sites d'activité physique, du caractère de l'encadrement et les financements possibles (Morrissey, 2018). Dans une récente méta-analyse (García-Hermoso et al., 2020), l'estimation du changement minimum de la capacité cardiorespiratoire nécessaire pour réduire le pourcentage de graisse corporelle permet ensuite d'adapter les programmes d'exercice chez l'enfant et l'adolescent. Chez l'adulte atteint de syndrome métabolique, des programmes d'intervention sur le mode de vie ont été appliqués par un régime standardisé et l'activité physique durant 6 mois. L'apport calorique journalier devait atteindre un déficit de 500 kcal par jour et l'activité physique reposait sur l'endurance et des exercices de résistance. Ce type d'intervention a permis de réduire la résistance à l'insuline, l'inflammation ainsi que d'améliorer la fonction vasculaire (Vinet et al., 2015). Dans la même cohorte, ils ont également attribué aléatoirement différentes modalités d'exercices avec des répartitions différentes de l'entraînement par

endurance et résistance (Dutheil et al., 2013).

3.3.3. Apport en micronutriments

Alors que l'obésité est couramment liée à un apport énergétique excessif par rapport aux besoins ; elle peut aussi être associée à des apports déficitaires en certains micronutriments. La prévalence et les mécanismes de carences en macronutriments et en micronutriments chez les personnes obèses et plus particulièrement avant et après chirurgie bariatrique ont été décrits en détails dans une récente revue par Mohapatra et son équipe (Mohapatra et al., 2020). De plus, une autre étude issue de l'enquête transversale NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), représentant la population des Etats-Unis et utilisant les données de près de 3000 personnes âgées de plus de 60 ans, a permis d'examiner le statut en micronutriments et la qualité globale de l'alimentation, chez les personnes en situation d'obésité (Jun et al., 2020). Ces résultats ont montré que le pourcentage de personnes présentant une insuffisance en magnésium était significativement augmenté en cas d'obésité, aussi bien chez les hommes que chez les femmes. Par ailleurs, chez les femmes uniquement, les personnes en situation d'obésité sont plus à risque d'avoir des apports insuffisants en calcium et en vitamine B6. Des déficiences en rétinol, anti-oxydants comme la vitamine C et E, du β -carotène, des folates, du fer et du sélénium ont également été relevées (Damms-Machado et al., 2012 ; Garcia et al., 2019). Lorsque ceux-ci sont identifiés comme déficients, le statut oxydatif de l'individu est compromis et augmente ainsi le risque de développer les comorbidités associées à l'obésité. C'est également le cas de la vitamine D où une déficience est associée à l'obésité (García et al., 2009) et au risque de développer une résistance à l'insuline (Szymczak-Pajor and Śliwińska, 2019). Nous reviendrons sur la vitamine D dans la partie suivante (Partie 4).

3.3.4. Stratégies alternatives

En plus de ces interventions « classiques », de nouvelles stratégies thérapeutiques en recherche sont étudiées. L'exposition au froid favorise le développement de la graisse brune, considérée comme métaboliquement active (Manfredi, 2020; Palmer and Clegg, 2019; Peres Valgas da Silva et al., 2019). L'exposition au froid permet d'activer le tissu adipeux brun et donc la thermogénèse non-frissonnante qui provoque une augmentation de la dépense énergétique. Ensuite, il existe le jeun intermittent qui est présent sous différentes formes : une alternance d'un jour sur deux, de deux jours

par semaine ou encore d'une limitation quotidienne du temps passé à manger. Ces méthodes ont rapporté des effets bénéfiques sur la perte de poids, sur l'installation d'une restriction énergétique spontanée ou encore la sensibilité à l'insuline (Gabel and Varady, 2020). Enfin, la diète cétogène est caractérisée par une restriction calorique, une quantité de protéines suffisante pour le maintien de la masse maigre et une faible teneur en glucides (<30-50 g/jour) renforcée par un apport en lipides (Casanueva et al., 2020). Ceci favorise l'épuisement des réserves de glucose (i.e. glycogène hépatique et musculaire) pour entraîner la dégradation des acides gras sous forme de corps cétoniques qui ont des propriétés anorexigènes permettant la perte de poids.

4. La vitamine D

La découverte de la vitamine D est liée à une maladie touchant les enfants vivant dans des régions pauvres et faiblement ensoleillées, le rachitisme. Dans les années 1920, les chercheurs Mellanby et McCollum ont démontré l'efficacité de l'huile de foie de morue dans le traitement du rachitisme et nommeront la substance antirachitique contenue dans l'huile : vitamine D. Depuis, elle est également connue pour son implication dans les maladies osseuses chez l'adulte (ostéomalacie, ostéoporose) et considérée comme essentielle à la bonne santé osseuse par le maintien de l'homéostasie calcique.

4.1. Sources

La vitamine D est une hormone liposoluble appartenant à la famille des stérols et plus particulièrement à la classe des sécostéroïdes. On la retrouve sous 6 formes principales dans l'organisme : l'ergocalciférol, le cholécalciférol (forme native et majoritaire), la 25-hydroxyvitamine D₂ et D₃ (25(OH)D₂, 25(OH)D₃) ou calcidiol (forme circulante) et la 1,25dihydroxyvitamine D₂ et D₃ (1,25(OH)₂D₂, 1,25(OH)₂D₃) ou calcitriol (forme active) (Figure 17).

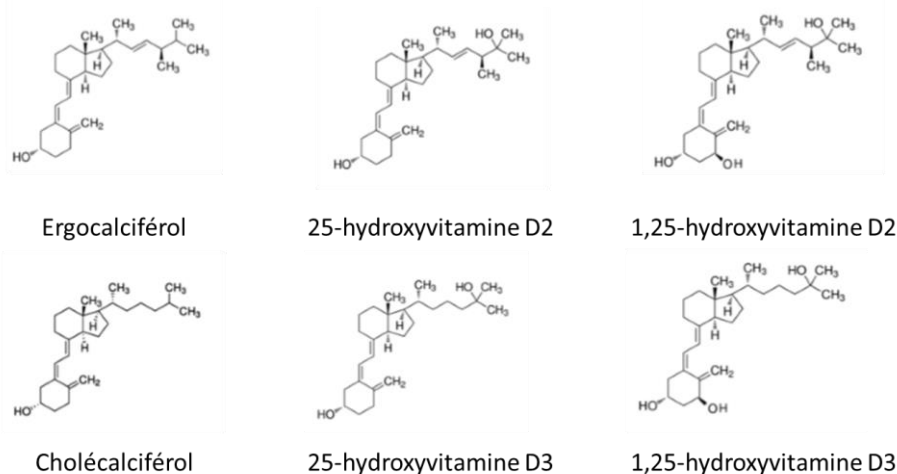


Figure 17 : Structure des différentes formes de la vitamine D (Adapté de Landrier et al., 2012).

La vitamine D peut provenir de deux sources, endogène et exogène. Dans un premier temps, la synthèse endogène est réalisée par la peau suite à une exposition aux ultraviolets B (UVB longueurs d'onde 290 – 315 nm) (Lehmann and Meurer, 2010). Elle est possible puisqu'au niveau de l'épiderme et du derme, le 7-déhydrocholestérol, un dérivé du cholestérol est présent au niveau des membranes cellulaires. Les rayons UVB fournissent l'énergie nécessaire afin de le transformer en pré-vitamine D3, rapidement convertie en vitamine D3 sous l'effet de la chaleur. La vitamine D3, aussi nommée cholécalficérol, est libérée dans la circulation. Cette synthèse par la peau est limitée par différents paramètres incluant la pigmentation de la peau, l'âge, l'incidence de l'angle formée par le soleil, sa latitude, la saison, la qualité de l'air et la surface corporelle d'exposition (Battault et al., 2013). Une exposition comprise entre 7 et 30 minutes par jour entre le mois d'avril et octobre permet de couvrir 50 à 70% des besoins en vitamine D (Bouillon, 2017). Cependant, l'apport endogène est largement remis en cause et afin d'obtenir un apport suffisant en vitamine D, des apports nutritionnels sont nécessaires.

La deuxième source, exogène, concerne l'apport par l'alimentation. Elle peut se faire par l'apport de vitamine D2, ou ergocalciférol qui est principalement retrouvée dans les végétaux ou par le cholécalficérol retrouvée principalement dans les substances animales. Ce dernier est présent dans l'huile de foie de morue, les poissons gras (saumon, maquereau, harengs, thon), le foie de veau, le jaune d'œuf, les arachides (cacahuètes) et les produits laitiers (Tableau 7).

Tableau 7 : Principales sources alimentaires de vitamine D3 (1µg = 40 UI) (D'après la table du Centre d'informations sur la qualité des aliments, 2012).

Aliments	Vitamine D3 (µg / 100 g)	Vitamine D3 (UI / 100 g)
Viande, œufs, poissons		
Huile de foie de morue	250	10 000
Hareng, saumon	8 – 22	320 – 880
Thon, maquereau, sardine, anchois	7 – 10	280 – 400
Foie de veau	2.5	100
Jaune d'œuf	2.1	84
Fruits, légumes, légumineuses et oléagineux		
Cacahuète ou arachide	10.3	412
Champignons	3.1 – 5.3	124 – 212
Laits et produits laitiers		
Laitages enrichis	1.25	50
Beurre	1.1	44

Dans le calcul des apports alimentaires en vitamine D, l'apport exogène en 25(OH)D est largement sous-estimé, pourtant elle est naturellement présente dans un grand nombre d'aliments de consommation courante (Ovesen et al., 2003). De plus, il semble que son absorption soit plus efficace que celle de la vitamine D. Toutefois, la contribution réelle de ce métabolite dans le maintien des taux plasmatiques n'est pas complètement établie et nécessite de plus amples recherches afin d'en tenir compte dans les calculs d'apports vitaminiques chez l'Homme.

4.2. Recommandations

Depuis 2017, la nouvelle appellation « Référence nutritionnelle pour la population » (RNP) est utilisée par l'ANSES pour définir les apports journaliers recommandés en nutriments. La RNP en vitamine D a été établie en considérant que la synthèse endogène cutanée était nulle, afin de couvrir les besoins nutritionnels de la quasi-totalité de la population française, sans distinction socio-économique ou géographique. Certes cette hypothèse est extrême, mais il est évident que c'est un critère difficile à estimer puisqu'il est variable selon les individus.

Les valeurs nutritionnelles de référence (VNR) de l'Agence Européenne de la Sécurité Alimentaire (EFSA) ont permis de fixer les RNP de la vitamine D afin

d'assurer son rôle dans le maintien de l'ossature et des fonctions musculaires (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), 2016). Cependant, l'EFSA n'a pas pris en compte les autres bénéfices supposés de la vitamine D comme les cancers et les maladies cardiovasculaires. L'apport adéquat pour un adulte a été fixé à 15µg par jour pour un adulte et de 10µg par jour pour les nourrissons (Tableau 8). En accord avec ces valeurs, le SACN qui est le Comité Scientifique Consultatif de Nutrition en Angleterre a fixé à 10µg par jour l'apport pour les adultes et entre 8,5-10 µg par jour pour les nourrissons.

Cependant, ces recommandations sont bien éloignées de la consommation réelle de vitamine D. En France, l'étude INCA 3 (Etude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires), réalisée sur la période 2014-2015, a eu pour objectif de réaliser une base de données de la consommation alimentaire au niveau individuel. Ceci a permis d'estimer à 3,1 µg/jour d'apport en vitamine D chez l'adulte et inférieur à 3 µg/jour chez l'enfant contre les 15 µg recommandés.

Tableau 8 : Références nutritionnelles en vitamine D conseillées pour la population (Issues des données VNR de l'EFSA, 2016).

Tranche d'âge	RNP (µg / jour)	RNP (UI / jour)
Nourrisson (7 – 11 mois)	10	400
Enfants (1 – 17 ans)	15	600
Adultes (homme, femme)	15	600
Femmes enceintes et allaitantes	15	600

4.3. Insuffisance en vitamine D

La vitamine D est principalement retrouvée sous forme de 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D) dans la circulation sanguine, aussi appelée calcidiol. Les cliniciens l'utilisent afin de pouvoir évaluer le statut en vitamine D. Elle peut être mesurée par différentes techniques comme la chromatographie en phase liquide à haute performance, la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse ou bien encore des immuno-essais. Une carence est observée lorsque les concentrations plasmatiques de 25(OH)D sont inférieures à 10 ng/mL et une intoxication est observée lorsque celles-ci sont supérieures à 150 ng/mL (Tableau 9). Les niveaux entre 10 et

30 ng/ml correspondent à une situation d'insuffisance, tandis que des valeurs entre 30 et 90 ng/ml sont considérées comme les valeurs à atteindre (valeurs de référence) (Holick, 2007).

Tableau 9 : Valeurs déterminant les différents statuts en vitamine D.

	Concentrations plasmatiques 25(OH)D en ng.mL⁻¹	[25(OH)D] en nmol.L⁻¹
Carence	< 10	< 25
Insuffisance	10 – 30	25 – 75
Valeurs cibles	30 – 90	75 – 225
Surdose	> 100	250
Intoxication	> 150 – 200	> 375

En plus de la mesure des concentrations plasmatiques de 25(OH)D, il existe d'autres marqueurs permettant de refléter l'insuffisance ou la carence en vitamine D. La mesure des taux sériques en 25(OH)D libre a récemment été évoquée, comme nouveau marqueur du statut plasmatique en vitamine D (Bikle et al., 2017). Il a été rapporté une corrélation entre les taux plasmatiques en 25(OH)D libre et les taux plasmatiques en 25(OH)D totale chez l'Homme (Oleröd et al., 2017). Cependant, des études appropriées sont nécessaires afin de définir l'intérêt clinique du dosage de la 25(OH)D libre, plutôt que de la 25(OH)D totale, chez des sujets sains ainsi que dans diverses pathologies (Bouillon, 2016). D'autres marqueurs peuvent être utilisés comme les concentrations plasmatiques en calcium, phosphore ou encore de l'hormone parathyroïdienne (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), 2016). Cependant, la mesure de la 25(OH)D totale reste la plus utilisée quant à l'analyse du statut vitaminique d'un individu.

Bien que la vitamine D ait une double origine (endogène et exogène), la population française dans sa globalité est fortement en carence ou en insuffisance. D'après les données de l'Étude Nationale Nutrition Santé (ENNS) effectuée entre 2006-2007 (Vernay et al., 2012), 40% de la population française est déficiente si le seuil plasmatique de 25(OH)D est fixé à 20 ng/mL et de 80% s'il est placé à 30 ng/mL. Cette forte prévalence peut s'expliquer d'une part par le faible nombre d'aliments riches en vitamine D consommés et d'autre part par une faible néosynthèse cutanée de vitamine D. Autrefois, elle était considérée comme majoritaire avec 50 à 70% des

besoins en vitamine D couverts alors que certains facteurs peuvent influencer la synthèse endogène de la vitamine D. Tout d'abord, la zone de résidence est un facteur à prendre en compte puisque l'intensité des rayons UVB n'est pas la même en fonction de la latitude, l'altitude, la saison et de l'heure d'exposition. De plus, suivant le lieu d'habitation, la synthèse ne sera pas la même que l'on vive à la campagne ou dans une mégapole polluée. Les personnes âgées ont également une diminution de la synthèse cutanée de vitamine D avec une concentration en 7-déhydrocholestérol plus faible (MacLaughlin and Holick, 1985). Enfin, la pigmentation de la peau joue un rôle dans cette synthèse avec une prédisposition des individus à peau foncée à moins être efficace. En d'autres termes, ils doivent s'exposer plus longtemps au soleil que les individus à peau claire pour produire des quantités égales de cholécalciférol (Meunier, 2008).

4.4. Supplémentations en vitamine D

Au vu du grand nombre d'insuffisances observées dans différentes pathologies, la supplémentation en vitamine D reste essentielle à l'équilibre nutritionnel. Avant d'envisager le recours à une supplémentation pharmacologique, plusieurs recommandations peuvent être préconisées en intervenant sur le plan nutritionnel et comportemental. Par exemple, une exposition au soleil des bras et des jambes pendant 5 à 30 minutes, 2 fois par semaines, entre 10 et 15 heures, hors période hivernale, accroît significativement les taux plasmatiques de 25(OH)D. Si le corps entier est exposé, 20 000 UI de vitamine D peuvent être apportées.

Du point de vue de l'alimentation, il reste très difficile de compenser une carence en vitamine D par la nutrition puisque peu d'aliments en contiennent naturellement et ont une teneur lipidique importante. Par exemple, la consommation de poissons gras ne doit pas excéder la fréquence de deux fois par semaine afin d'éviter l'exposition aux métaux lourds, selon l'ANSES. C'est pourquoi des prescriptions de vitamine D sont utilisées. Une posologie minimale de 800 UI/j de vitamine D3 apparaît nécessaire pour protéger l'os et semble être un prérequis utile en termes de santé publique (Audran and Briot, 2010). Enfin, même si les doses et les durées sont très bien connues, un surdosage en vitamine D (>250 nmol/L) peut avoir des effets néfastes sur l'organisme. En effet, un excès de vitamine D peut entraîner des nausées, vomissements, perte de poids, maux de têtes, polyurie, et dans les cas sévères une hypercalcémie engendrant une calcification tissulaire et pouvant causer des risques rénaux et cardiovasculaires