



de l'apparition de lésions par exemple. En corollaire, il est délicat d'extrapoler les résultats d'une étude réalisée sur un type de patients particuliers à d'autres populations sans une connaissance complète des événements cliniques qui sont survenus.

Ainsi, alors que la recherche de marqueurs IRM du développement du cerveau est tout à fait d'actualité [14, 15], les deux études que nous avons discutées [4, 5] ne permettent pas d'établir un lien direct entre des mesures obtenues en IRM et le devenir des enfants et, notamment, de futurs scores comportementaux ou cognitifs. Dans ce contexte, et de manière analogue à ce qui se fait pour l'étude de la maladie d'Alzheimer (avec par exemple l'ADNI, *Alzheimer's disease neuroimaging initiative*), une approche prometteuse pour améliorer notre compréhension du développement cérébral des nouveau-nés serait de coupler des études cliniques – incluant un suivi à long terme (de type EPIPAGE) – avec l'utilisation de techniques d'imagerie cérébrale. Il conviendrait

également de considérer l'utilisation de techniques complémentaires d'imagerie (IRM, échographie, EEG, MEG, microscopie) afin d'explorer pleinement tous les aspects anatomiques et fonctionnels du développement cérébral à ce stade de la vie. ♦

Can we analyze the cerebral development of preterm newborns?

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Larroque B, Ancel PY, Marret S, et al. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet* 2008 ; 371 : 813-20.
2. De Graaf-Peters VB, Hadders-Algra M. Ontogeny of the human central nervous system: what is happening when? *Early Hum Dev* 2006 ; 82 : 257-66.
3. Dudink J, Buijs J, Govaert P, et al. Diffusion tensor imaging of the cortical plate and subplate in very-low-birth-weight infants. *Pediatr Radiol* 2010 ; 40 : 1397-404.
4. Dean JM, McClendon E, Hansen K, et al. Prenatal cerebral ischemia disrupts MRI-defined cortical microstructure through disturbances in neuronal arborization. *Sci Transl Med* 2013 ; 5 : 168ra7.
5. Vinall J, Grunau RE, Brant R, et al. Slower postnatal growth is associated with delayed cerebral cortical maturation in preterm newborns. *Sci Transl Med* 2013 ; 5 : 168ra8.
6. Volpe JJ. Brain injury in premature infants : a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol* 2009 ; 8 : 110-24.
7. Jan YN, Jan LY. Branching out: mechanisms of dendritic arborization. *Nat Rev Neurosci* 2010 ; 11 : 316-28.
8. Kostović I, Judas M. The development of the subplate and thalamocortical connections in the human foetal brain. *Acta Paediatr* 2010 ; 99 : 1119-27.
9. Vasu V, Modi N. Assessing the impact of preterm nutrition. *Early Hum Dev* 2007 ; 83 : 813-8.
10. Rutherford MA. Magnetic resonance imaging of the fetal brain. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009 ; 21 : 180-6.
11. Rousseau F, Oubel E, Pontabry J, et al. BTK: an open-source toolkit for fetal brain MR image. *Comput Methods Programs Biomed* 2013 ; 109 : 65-73.
12. Studholme C. Mapping fetal brain development in utero using magnetic resonance imaging: The big bang of brain mapping. *Annu Rev Biomed Eng* 2011 ; 13 : 345-68.
13. Viola A, Confort-Gouny S, Schneider JF, et al. Is brain maturation comparable in fetuses and premature neonates at term equivalent age? *Am J Neuroradiol* 2011 ; 32 : 1451-8.
14. Hart AR, Whitby EW, Griffiths PD, Smith MF. Magnetic resonance imaging and developmental outcome following preterm birth: review of current evidence. *Dev Med Child Neurol* 2008 ; 50 : 655-63.
15. Ment LR, Hirtz D, Hüppi PS. Imaging biomarkers of outcome in the developing preterm brain. *Lancet Neurol* 2009 ; 8 : 1042-55.

NOUVELLE

Le déséquilibre élastase/ $\alpha 1$ -antitrypsine

Un nouvel acteur dans le processus d'obésité et de son syndrome métabolique

Virginie Mansuy-Aubert

Syndrome métabolique et trouble de l'inflammation adipocytaire

Aux États-Unis, mais aussi maintenant en Europe, les nombres d'adultes et d'enfants obèses augmentent considérablement chaque année. Cette obésité entraîne une pathologie multifactorielle appelée syndrome métabolique. Ce dernier est défini par la présence d'un diabète de type 2, d'une vulnérabilité cardiovasculaire, d'un risque augmenté d'accident vasculaire cérébral, de dépression, et probablement

de cancers [1-3]¹. De plus, les personnes atteintes sont plus sensibles aux allergies et ont des troubles de la fertilité. L'obésité est sans aucun doute un problème de santé publique d'enjeu mondial [14], qui invite le chercheur et le médecin à mieux comprendre son mécanisme pour mieux la combattre et surtout la prévenir.

¹ Voir le numéro thématique de *m/s* consacré au diabète (*Diabète : approches thérapeutiques émergentes*), paru en septembre 2013 (*m/s* 2013, vol. 29, n° 8/9).

University of Texas, Southwestern medical center, 5323 Harry Hines Blvd, Dallas, TX 75390, États-Unis.

virginie.aubert@utsouthwestern.edu

Ces dernières années, nombres d'études ont pointé du doigt une association entre syndrome métabolique et processus inflammatoire [4-7]. En effet, la prise de poids s'accompagne d'une inflammation des tissus et, plus particulièrement, du tissu adipeux blanc [6, 8-10,15]. Cette inflammation entraîne une production importante de facteurs pro-inflammatoires comme le TNF- α (*tumor necrosis factor- α*), le MCP1 (*monocyte chemoattractant protein 1*) et une diminution des adi-

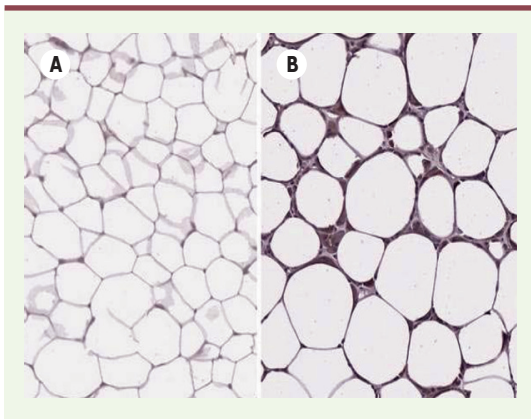


Figure 1. Détection de l'élastase dans le tissu adipeux de souris contrôlé et obèse.

A. Tissu adipeux d'une souris contrôlé (mince) chez laquelle le rapport plasmatique élastase/ α 1-antitrypsine est équilibré. **B.** Tissu adipeux d'une souris obèse chez laquelle le rapport plasmatique élastase/ α 1-antitrypsine est affecté. Les zones violacées représentent un marquage de l'élastase et des macrophages.

pokines anti-inflammatoires, par exemple l'adiponectine. Cette inflammation se manifeste aussi par une infiltration de ce tissu par des polynucléaires neutrophiles, des macrophages et des lymphocytes [11, 12]. Toutefois, bien que son importance dans le processus d'obésité ne fasse plus aucun doute, les mécanismes de mise en place de cette inflammation restent encore mal définis.

Variation des taux sanguins d'élastase et d' α 1-antitrypsine au cours de l'obésité

Dans une étude publiée dans *Cell Metabolism* [13], nous avons mis en évidence qu'un déséquilibre entre l'élastase, une enzyme pro-inflammatoire sécrétée par les neutrophiles, et son inhibiteur physiologique l' α 1-antitrypsine (A1AT), pourrait être responsable de la prise de poids et des états d'inflammation et de résistance à l'insuline chez des souris, mais aussi chez l'homme.

Cette étude débute par la comparaison à grande échelle des protéines contenues dans le sérum de souris rendues génétiquement obèses (souris Ob/Ob) et de souris normales. De façon surprenante, le taux d' α 1-antitrypsine dans le sang des souris obèses est six fois inférieur à la normale. Cette enzyme est un inhibiteur de protéases produite et sécrétée par le foie, dont le rôle est de protéger les tissus de l'action protéolytique de l'élastase lors du processus d'inflammation. En effet, lors d'une infection bactérienne, l'élastase dégrade l'élastine des membranes bactériennes, mais

aussi celle des tissus de l'organisme si son activité n'est pas régulée par l' α 1-antitrypsine.

Trouver le complexe A1AT/élastase impliqué dans le processus d'obésité chez la souris est quelque peu surprenant. Et le fait que ce même déséquilibre A1AT/élastase soit observé dans des échantillons de sang de patients obèses a suscité un intérêt certain. En effet, la concentration d' α 1-antitrypsine se trouve être proportionnelle à l'indice de masse corporelle, et l'inverse est observé pour l'activité de l'élastase chez l'homme.

Afin de valider et mieux comprendre cette curieuse relation entre élastase/A1AT et obésité, deux modèles murins ont été utilisés : la souris *Ela^{-/-}* n'exprimant pas l'élastase et la souris transgénique surexprimant A1AT. Ces deux modèles de souris se sont avérés être insensibles à tout type de régime riche en graisse. De plus, ces souris ne développent ni insulino-résistance ni stéatose hépatique comme le font les souris contrôles nourries avec le même régime riche en graisse, et leur tissu adipeux est peu enflammé (Figure 1). Cette observation valide nos conclusions sur le rôle du duo élastase/A1AT dans l'obésité.

Diminution du taux d' α 1-antitrypsine au cours d'un régime riche en graisse

Dans cette étude, la régulation du gène codant pour l' α 1-antitrypsine a été caractérisée *in vivo* et *in vitro* en utilisant des cultures primaires d'hépatocytes. Nous avons mis en évidence que la leptine, une cytokine sécrétée par le tissu adipeux, régule l'expression de l' α 1-antitrypsine. Cette découverte explique l'augmentation de l'activité de l'élastase chez des patients obèses

résistants, par définition, à la leptine. D'autres hypothèses sont en voie d'investigation dans différents laboratoires.

Mécanisme d'action de l'élastase et l' α 1-antitrypsine sur la prise de poids et le métabolisme

Les mécanismes d'action intimes de l'élastase et de l' α 1-antitrypsine commencent à être décryptés. En effet, la caractérisation des deux modèles de souris - *Ela^{-/-}* et transgéniques pour l' α 1-antitrypsine - montre que leur dépense énergétique est supérieure à celle de souris contrôles. L'étude détaillée des tissus de ces souris a permis de montrer que l'absence d'élastase ne s'accompagnait d'aucun processus d'inflammation dans les tissus adipeux blanc et brun. Aussi, bloquer l'augmentation de l'activité de l'élastase (qui survient normalement durant un régime riche en graisse) préserve l'activité de facteurs métaboliques clés, y compris l'adiponectine, l'AMPK (AMP kinase) et diverses protéines impliquées dans l'oxydation des acides gras. Le résultat global pour l'organisme est une dépense énergétique accrue favorisant l'élimination des excès de graisse par thermogenèse.

En conclusion, l'ensemble des résultats de cette étude ont identifié un rôle dans l'obésité pour deux enzymes, l'élastase et l' α 1-antitrypsine, facilement accessibles puisque circulantes, et qui pourraient représenter de nouvelles cibles dans la lutte contre l'obésité et le syndrome métabolique qui lui est associé. ♦

Unbalanced elastase/ α 1-antitrypsin ratio: a new player in the development of obesity and metabolic syndrome

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.



RÉFÉRENCES

- Davis TM, Ee CK. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 1146-8.
- Prasad H, Ryan DA, Celzo MF, Stapleton D. Metabolic syndrome: definition and therapeutic implications. *Postgrad Med* 2012 ; 124 : 21-30.
- Grundt SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National heart, lung, and blood institute/American heart association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004 ; 24 : e13-8.
- Johnson AM, Olefsky JM. The origins and drivers of insulin resistance. *Cell* 2013 ; 152 : 673-84.
- Glass CK, Olefsky JM. Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance. *Cell Metab* 2012 ; 15 : 635-45.
- Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Ann Rev Physiol* 2010 ; 72 : 219-46.
- Lu M, Patsouris D, Li P, et al. A new antidiabetic compound attenuates inflammation and insulin resistance in Zucker diabetic fatty rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010 ; 298 : E1036-48.
- Jiao J, Bae EJ, Bandyopadhyay G, et al. Restoration of euglycemia after duodenal bypass surgery is reliant on central and peripheral inputs in Zucker fa/fa rats. *Diabetes* 2013 ; 62 : 1074-83.
- Oh DY, Morinaga H, Talukdar S, et al. Increased macrophage migration into adipose tissue in obese mice. *Diabetes* 2012 ; 61 : 346-54.
- Osborn O, Sears DD, Olefsky JM. Fat-induced inflammation unchecked. *Cell Metab* 2010 ; 12 : 553-4.
- Chatzigeorgiou A, Karalis KP, Bornstein SR, Chavakis T. Lymphocytes in obesity-related adipose tissue inflammation. *Diabetologia* 2012 ; 55 : 2583-92.
- Luciani A, Dechoux S, Deveaux V, et al. Adipose tissue macrophages: MR tracking to monitor obesity-associated inflammation. *Radiology* 2012 ; 263 : 786-93.
- Mansuy-Aubert V, Zhou QL, Xie X, et al. Imbalance between neutrophil elastase and its inhibitor alpha1-antitrypsin in obesity alters insulin sensitivity, inflammation, and energy expenditure. *Cell Metab* 2013 ; 17 : 534-48.
- Franc C. Le diabète : des chiffres alarmants. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 711-4.
- Carrière A, Jeanson Y, Cousin B, Arnaud E., Casteilla L. Le recrutement et l'activation d'adipocytes bruns et/ou BRITÉ : une perspective réelle pour le traitement des maladies métaboliques ? *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 729-35.



JOURNÉE CLAUDE BERNARD 2013 La douleur

20 novembre 2013 de 9h à 18h
Organisateur : Bernard Calvino

Société de Biologie
Université P. et M. Curie
Case postale 2A
4 place Jussieu
75252 Paris cedex 05



societe.biologie@snv.jussieu.fr
<http://www.societedebiologie.com>

Bernard Calvino (*Professeur de Neurophysiologie Honoraire*)
Qu'est-ce que la douleur ?

Didier Bouhassira (*U987 Physiopathologie et pharmacologie clinique de la douleur*)
Douleurs chroniques neuropathiques.

Thierry Delorme (*Institut Curie*)
Douleurs chroniques cancéreuses.

Roland Peyron (*U1028 Centre de recherche en Neurosciences de Lyon*)
Imagerie de la douleur.

Bernard Roques (*Directeur Scientifique – Pharmaleads, Paris*)
Pharmacologie de la douleur (enképhalines et cannabinoïdes).

Éric Lingueglia (*UMR7275 Institut de pharmacologie moléculaire et cellulaire*)
Canaux ioniques et douleur.

Sophie Pezet (*UMR 7637 ESPCI Paris*)
Neurotrophines et douleur.

Stéphane Mélik Parsadaniantz (*Institut de la Vision, Paris*)
Cytokines et douleur.

Discussion générale : Quelle place pour une recherche translationnelle dans la douleur ? Interactions recherche fondamentale-recherche clinique-recherche industrielle.

La Journée Claude Bernard aura lieu à l'Académie Nationale de Médecine
16 rue Bonaparte, 75006 Paris.

Inscription gratuite mais obligatoire à societe.biologie@snv.jussieu.fr



Tarifs d'abonnement m/s - 2013

**Abonnez-vous
à médecine/sciences**

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès
des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement
page 926 dans ce numéro de m/s

