

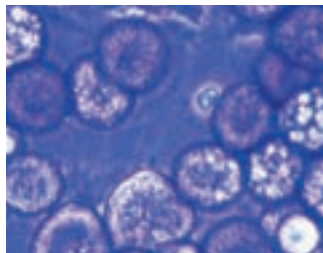


## SOMMAIRE DES BRÈVES

- 367 • Le syndrome inflammatoire et métabolique lié à l'obésité dépend de chimiokines, les CCL, et de leur récepteur, le CCR2
- 368 • Mutation d'un canal sodium et mort subite du nourrisson
- 368 • Menace sur la biodiversité
- 369 • La perte de *Nras* induit la conversion métastatique des tumeurs thyroïdiennes déficientes en Rb1
- 369 • Lymphocytes NK : KLRG1 fait l'adhésion !
- 370 • À chacun sa tuberculose
- 370 • Un modèle d'association quadripartite chez les fourmis attines
- 371 • Sommes-nous tous hypertendus ?
- 371 • Les sons et les parfums tournent... en stéréo
- 372 • Trouble de la voie RAS-MAPK en pathologie du développement : autour du syndrome de Noonan
- 372 • Abraham Lincoln avait-il une ataxie ?
- 373 • Une nouvelle utilisation de la Toile : la sociologie expérimentale, ou pourquoi les chansons les plus populaires ne sont pas forcément les meilleures

### Le syndrome inflammatoire et métabolique lié à l'obésité dépend de chimiokines, les CCL, et de leur récepteur, le CCR2

► L'obésité s'accompagne d'un état inflammatoire impliqué dans le développement de l'athérosclérose et de troubles métaboliques comme la stéatose hépatique et la résistance à l'insuline. L'état inflammatoire est dû à la production, par les adipocytes et les macrophages infiltrant le tissu adipeux, de molécules pro-inflammatoires, essentiellement des chimiokines et, en particulier, les protéines chimiotactiques des monocytes (*monocyte chemoattractant proteins*, MCP). La concentration de l'une d'entre elles, le MCP1, appelé encore CCL2 (*C-C motif chemokine ligand-2*) et l'expression de son récepteur, le CCR2, sont très élevées dans l'obésité, ce qui a conduit Weisberg *et al.* [1] à rechercher si le couple CCL2-CCR2 jouait un rôle dans l'inflammation et, également, dans les troubles de l'équilibre glycémique observés dans l'obésité. Ils ont, en premier, étudié, en utilisant la technique d'amplification en chaîne en temps réel, l'expression des gènes de diverses chimiokines (CCL2, CCL7, CCL8) et de leur récepteur commun CCR2 chez des souris rendues obèses par un régime riche en graisses, et traitées ou non par la pioglitazone, un agent augmentant la sensibilité à l'insuline, ou chez des souris maigres ingérant un régime pauvre en graisses. Toutes les chimiokines et le récepteur CCR2 étaient surexprimés chez les souris obèses et revenaient à la normale après traitement par la pioglitazone. Le protocole suivant fut conduit chez les souris invalidées pour CCR2. Les modifications de ce génotype n'influencèrent pas la masse grasseuse et le poids des animaux ingérant le régime pauvre en graisse. En revanche, les souris CCR2<sup>-/-</sup> recevant un excès de graisse furent en partie protégées de l'obésité, comme le montra une moindre acquisition de poids que chez les souris sauvages témoins. La



diminution de l'appétit observée en parallèle chez les souris invalidées en fut probablement la cause. On doit noter cependant que quelques-unes des souris CCR2<sup>-/-</sup> sont devenues obèses (poids > 40 g). En comparant ces souris obèses invalidées avec les souris sauvages de même poids - afin d'éliminer le rôle propre de l'obésité - on constata chez les premières une diminution du nombre de macrophages dans le tissu adipeux

1. Weisberg SP, *et al.* *J Clin Invest* 2006 ; 116 : 115-24.

et de l'expression de molécules pro-inflammatoires (facteur de nécrose tumorale  $\alpha$ , inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1), une augmentation de l'expression de l'adiponectine (une protéine spécifique du tissu adipeux aux propriétés anti-inflammatoires et anti-diabétiques), une moindre stéatose hépatique, une meilleure homéostasie du glucose et une augmentation de la sensibilité à l'insuline. Enfin, chez les souris sauvages rendues obèses, l'administration pendant 17 jours d'un antagoniste pharmacologique du CCR2 (INCB3344) diminua le nombre des macrophages et améliora la sensibilité à l'insuline sans modifier le poids des animaux. L'ensemble de ces données montre que le récepteur des chimiokines CCR2 influence le développement de l'obésité et de l'inflammation associée du tissu adipeux tout en favorisant la résistance à l'insuline. Ces effets persistent chez les animaux déjà obèses, mais répondent au traitement par un antagoniste, ce qui ouvre une nouvelle voie thérapeutique dans le syndrome métabolique dont la fréquence augmente dans nos sociétés développées. ♦