

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2012

N°

Thèse pour le DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

**OBESITE VISCERALE : EFFETS D'UN
PROGRAMME DE READAPTATION SUR LES
ADIPOKINES ET L'INSULINORESISTANCE**

Par

Florence Doury Panchout

Née le 13 avril 1984 à Paris XIV

Présentée et soutenue publiquement le 24 mai 2012

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur Charles Couet

Membres du jury : Monsieur le Professeur Bernard Fouquet

Monsieur le Professeur Denis Mulleman

Monsieur le Professeur Serge Poiraudéau

Madame le Docteur Sybille Pellieux

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Dominique PERROTIN

VICE-DOYEN

Professeur Daniel ALISON

ASSESEURS

Professeur Christian ANDRES, Recherche
Docteur Brigitte ARBEILLE, Moyens
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J. BARSOTTI
A. BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI
J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – M. JAN –P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J. LANSAC
J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER - E/H. METMAN
J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph. RAYNAUD
Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - M.J. THARANNE
J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme	AUTRET-LECA Elisabeth	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
MM.	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mmes	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
	BARTHELEMY Catherine	Physiologie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	CHARBONNIER Bernard	Cardiologie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FETISSOF Franck	Anatomie et Cytologie pathologiques
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LANSON Yves	Urologie
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Pierre	Endocrinologie et Maladies métaboliques
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

	LEMARIE Etienne	Pneumologie
	LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénérologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénérologie
	MAILLOT François	Médecine Interne
	MARCHAND Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	NIVET Hubert	Néphrologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	RICHARD-LENOBLE Dominique	Parasitologie et Mycologie
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
	SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
	TOUTAIN Annick	Génétique
	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénérologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES

MM. HUAS Dominique Médecine Générale
LEBEAU Jean-Pierre Médecine Générale
MALLET Donatien Soins palliatifs
POTIER Alain Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme ARBEILLE Brigitte Biologie cellulaire
M. BARON Christophe Immunologie
Mme BAULIEU Françoise Biophysique et Médecine nucléaire
M. BERTRAND Philippe Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme BLANCHARD-LAUMONIER Emmanuelle Biologie cellulaire
M. BOISSINOT Eric Physiologie
MM. BRILHAULT Jean Chirurgie orthopédique et traumatologique
CORTESE Samuele Pédiopsychiatrie
Mmes DUFOUR Diane Biophysique et Médecine nucléaire
EDER Véronique Biophysique et Médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et Cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
M. GIRAudeau Bruno Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme GOUILLEUX Valérie Immunologie
MM. GUERIF Fabrice Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
GYAN Emmanuel Hématologie, transfusion
M. HOARAU Cyrille Immunologie
M. HOURIOUX Christophe Biologie cellulaire

Mme	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
Mmes	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
M.M	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mlle	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mlle	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M.	ROBERT Jean	Médecine Générale
----	-------------	-------------------

CHERCHEURS C.N.R.S. - INSERM

MM.	BIGOT Yves	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
M	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
M.	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
-----	------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe,
ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à
corrompre mes mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Au Professeur Bernard Fouquet,
Chef de service du Service de Médecine Physique et Réadaptation du CHU de Tours,
Praticien Hospitalier Universitaire,

Vous m'avez fait l'honneur de bien vouloir diriger cette thèse, je vous remercie pour vos conseils, votre disponibilité et votre soutien. Tout au long de mes études, j'ai eu la chance de bénéficier de vos connaissances et de votre expérience. Je vous remercie et vous assure de ma gratitude et de mon profond respect.

Au Professeur Charles Couet,
Chef du Service de Médecine Interne A du CHU de Tours,
Praticien Hospitalier Universitaire,

Vous avez accepté de présider ce jury de thèse, je vous en remercie et vous prie de croire à l'expression de mon plus profond respect.

Au Professeur Serge Poiraudou,
Chef du Service de Médecine Physique et Réadaptation de l'hôpital Cochin à Paris,
Praticien Hospitalier Universitaire,

C'est un honneur particulier de vous compter parmi mon jury. J'ai eu la chance de découvrir la Médecine Physique et Réadaptation dans votre service. Soyez assuré de mon respect le plus sincère.

Au Professeur Denis Mulleman,
Praticien Hospitalier Universitaire dans le service de Rhumatologie du CHU de Tours,

Tu as accepté de participer à ce jury de thèse, et as d'emblée montré un intérêt certain pour le sujet de mon travail. Je t'en remercie et t'assure mon profond respect.

Au Docteur Sybille Pellieux,
Praticien Hospitalier dans le service de Médecine Physique et Réadaptation du CHU
de Tours,

Avec gentillesse, tu as accepté d'estimer ce travail. Tu as su prendre le temps de me prodiguer des conseils personnels tout au long de mes études. Sois assurée de ma gratitude et tout mon respect.

A mon mari Etienne,
Par ta présence, ton soutien et ton amour, tu as apporté une participation inégalable à ce travail, et je t'en remercie.

A ma fille Héloïse,
Parce que tu illumines ma vie de maman comme jamais je ne l'aurais imaginé

A l'enfant que je porte,
Pour tout le bonheur que tu m'apportes déjà.

A mes parents,
Vous avez toujours gardé à l'esprit la nécessité de faire partager à vos trois enfants les qualités de volonté, de curiosité, de détermination, et de persévérance. Toute l'affection que vous m'avez apportée et la transmission de ces valeurs m'ont menée jusqu'ici. Soyez-en remerciés.

Ames frères Benoît et Augustin,
Soyez remerciés pour votre amour et votre soutien tout au long de mes études.

Ames beaux-parents Philippe et Annie, à mes grands parents,
Parce que vous m'avez toujours soutenue et entourée d'une affection constante et entière.

Amon beau frère Arnaud et mes belles sœurs, Claire et Lucia, à Chantal,
Soyez remerciés pour votre gentillesse et votre bonne humeur.

ANathalie,
Pour les bons moments passés ensemble et à venir, et ton soutien indéfectible.

Au Docteur Jean-Charles Métivier.

Aux infirmières, aide-soignantes, masseur-kinésithérapeutes, ergothérapeutes, éducateurs sportifs, diététicienne et secrétaire du service de Médecine Physique et Réadaptation de l'hôpital de Château-Renault.

En mémoire de Jean Régnier, capitaine de navire et médecin, pour sa verve et son humour.

DOCTORAT en MÉDECINE

Diplôme d'Etat

D.E.S. de Médecine Physique et Réadaptation

Dépôt de sujet de thèse, proposition de jury

NOM : DOURY PANCHOUT

Prénoms : Florence

Date de naissance : 13 avril 1984

Nationalité : Française

Lieu de naissance : Paris 14

Domicile : 2 rue Jacques Gabriel 41000 Blois

Téléphone : 0677783216

Directeur de Thèse : Pr B. Fouquet

Titre de la Thèse : Obésité viscérale : effets d'un programme de réadaptation sur les adipokines et l'insulinorésistance

JURY

Président : Pr Couet Charles, PUPH, Service de Médecine Interne A, Hôpital Bretonneau, Tours

Membres : Pr Fouquet Bernard, PUPH, Service de Médecine Physique et Réadaptation, Hôpital Trousseau, Tours
Pr Mulleman Denis, PUPH, Service de Rhumatologie, Hôpital Trousseau, Tours
Pr Poiraudau Serge, PUPH, Service de Médecine Physique et Réadaptation, Hôpital Cochin, Paris
Dr Pellieux Sybille, PH, Service de Médecine Physique et Réadaptation, Hôpital Trousseau, Tours

Avis du Directeur de Thèse

Fouquet

Signature



Avis du Directeur de l'U.F.R.
à Tours, le

Le Doyen,

Signature



Dominique PERROTIN

RESUME

INTRODUCTION : Des molécules produites par le tissu adipeux et participant à la survenue de complications de l'obésité ont récemment été mises en évidence : les adipokines. L'objectif principal de ce travail était d'étudier l'effet d'un programme de réadaptation sur les taux plasmatiques de leptine, d'adiponectine et d'insuline.

MATERIELS ET METHODES : Evaluation clinique (IMC, périmètre abdominal, épreuve d'effort avec mesure de la VO_2 max) et biologique (mesure des taux plasmatiques d'adiponectine, de leptine, d'insuline et calcul du score de HOMA) avant et après réadaptation chez 103 patients présentant une obésité viscérale et hospitalisés pour un programme de réadaptation de quatre semaines dans le cadre de douleurs chronique, et un groupe témoin de 30 patients sans obésité viscérale.

RESULTATS : Nous avons observé une diminution significative de la leptine, de l'adiponectine, de l'insulinémie et du score de HOMA après le programme de réadaptation ($p = 0.0001$) sur l'ensemble de la population, sans qu'il y ait de différence entre les deux groupes (en fonction de la présence d'une obésité viscérale), une diminution statistiquement significative de l'indice masse corporelle ($p = 0.005$) et du périmètre abdominal ($p = 0.0001$) dans les deux groupes, avec une variation statistiquement plus importante pour les patients ayant une obésité viscérale ($p = 0.04$ pour l'IMC, $p = 0.0001$ pour le périmètre abdominal) et une moins bonne amélioration des capacités aérobies chez les patients ayant une insulino-résistance ($p < 0.02$).

DISCUSSION : le protocole de réadaptation proposé permet une diminution de la leptinémie, marqueur de risque cardiovasculaire, ainsi qu'une amélioration de l'insulino-résistance, indépendamment des variations pondérales et des variations de l'adiponectinémie. L'insulino-résistance est un facteur de moins bonne récupération aérobie chez nos patients.

ABSTRACT

INTRODUCTION : Some recently discovered molecules produced by adipose tissue are involved in obesity complications : the adipokines. We aimed to determine changes in plasma adiponectin and leptin concentrations, and insulin resistance, after a 4-weeks rehabilitation program.

RESEARCH METHODS AND PROCEDURES : Clinical (BMI, waist circumference, exercise test with VO₂max measurement) and biological evaluation (plasma adiponectin, leptin and insulin concentration, HOMA score) before and after rehabilitation on 103 patients with abdominal obesity admitted for a 4-week program of rehabilitation because of chronic pain, and a control group of 30 patients without abdominal obesity.

RESULTS : In all patients, plasma leptin, adiponectin and insulin concentrations and HOMA score had decreased significantly ($p = 0.0001$) at the end of the 4 weeks, without relevant difference between obese patients and control group. BMI and waist circumference decreased significantly (respectively $p = 0.005$ and $p = 0.0001$), and these changes were significantly more important in obese group (respectively $p = 0.04$ and $p = 0.001$). Patients with insulin resistance had a lower improvement of their aerobic condition at the end of the 4 weeks ($p < 0.02$).

DISCUSSION : 4-weeks rehabilitation program decreases plasma leptin concentration, which is a cardiovascular risk marker, and improves insulin sensitivity, regardless of weight variations and plasma adiponectin concentration changes. Patients with insulin resistance have a worse aerobic recovery than others.

MOTS-CLES : activité physique, obésité, adipokines, insulino-résistance, VO₂max.

KEY-WORDS : physical activity, obesity, adipokines, insulin resistance, VO₂max

CHIC Amboise Château-Renault – Service hospitalo-universitaire de médecine physique et réadaptation – Hôpital « Docteur Jean Delaneau » Rue Jules Joran – BP 68 – 37110 Château Renault

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	15
1. Epidémiologie.....	15
2. Activité métabolique et sécrétoire des adipocytes.....	17
2.1. La leptine.....	17
2.2. L'adiponectine	19
2.3. Autres adipokines.....	21
2.4. Obésité, inflammation et adipokines	21
3. Leptine, adiponectine, et complications de l'obésité	22
3.1. Insulinorésistance.....	22
3.2. Arthrose.....	26
3.3. Complications cardiovasculaires.....	28
4. Réadaptation et adipokines	33
MATERIEL ET METHODES.....	35
1. Population	35
2. Méthodes.....	36
3. Analyse statistique.....	37
RESULTATS.....	39
1. Evaluation initiale.....	39
1.1. Profil des adipokines lors de l'évaluation initiale, et corrélation avec les paramètres cliniques et biologiques de l'obésité	39
1.2. Capacités aérobies à l'admission, et corrélation avec les paramètres cliniques et biologiques de l'obésité.....	39
2. Evolution après 4 semaines de réadaptation	40
2.1. Evolution du profil des adipokines et de l'insulinémie.	40
2.2. Evolution du profil lipidique	41
2.3. Evolution des paramètres cliniques d'obésité	41
2.4. Evolution des capacités aérobies	41
3. Analyse des résultats en fonction du type d'obésité.....	42
3.1. Adipokines et insulinémie à l'admission dans le service	42
3.2. Après quatre semaines de réadaptation : paramètre biologiques	43

DISCUSSION.....	45
1. Effet du protocole de réentraînement sur les taux plasmatiques de leptine	45
2. Effets du protocole de réentraînement sur l'adiponectine et la sensibilité à l'insuline .	47
3. Limites.....	50
4. Recommandations.....	51
CONCLUSION	52
TABLEAUX	53
FIGURES	58
BIBLIOGRAPHIE	63

1. EPIDÉMIOLOGIE

La définition des seuils d'indice de masse corporelle (IMC) pour caractériser l'obésité a été établie par les compagnies d'assurance américaines sur les courbes de mortalité aux Etats-Unis, et ces seuils ont été ultérieurement confirmés par les études épidémiologiques européennes. L'obésité est définie chez l'adulte, quelque soit son sexe, par un IMC supérieur à 30 kg/m².

La mise en place du troisième Programme National Nutrition Santé (PNNS) 2011-2015 fait de la lutte contre l'obésité un enjeu essentiel des politiques de santé publique. Thibaut de Saint Pol, dans le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire du 13 mai 2008, établit un compte-rendu épidémiologique de la progression de l'obésité en France entre 1981 et 2003, en s'appuyant sur les trois dernières « enquêtes sur la santé et les soins médicaux » de l'INSEE, réalisée en 1980-1981, 1991-1992 et 2002-2003 [1].

L'étude qu'il a réalisée révèle une nette augmentation de l'IMC entre 1992 et 2003, à tous les âges et à rythme comparable, ainsi qu'une élévation de la prévalence de l'obésité et du surpoids depuis 1990 : la prévalence de l'obésité passe de 5 à 10% pour les hommes et de 6 à 10% pour les femmes entre 1992 et 2003. Thibaut de Saint Paul note également une aggravation des disparités entre catégories socio-professionnelles, au détriment des ouvriers et des agriculteurs, plus souvent touchés par l'obésité que les cadres.

L'association, depuis longtemps connue, entre IMC et mortalité, a fait récemment l'objet de deux publications sur de larges échantillons de populations : l'étude EPIC [2] (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) et l'étude PCS [3] (Prospective Collaboration Study).

L'étude EPIC est un suivi prospectif de près de 360 000 sujets en Europe, pendant près de dix ans. L'âge moyen à l'entrée dans l'étude était de 51.5 ans, il y avait 65.4% de femmes. Cette étude a mis en évidence une corrélation statistiquement significative entre l'IMC et la mortalité, et entre le périmètre abdominal et la mortalité, et ce de manière indépendante (l'association persiste significativement après ajustement de l'obésité sur le périmètre abdominal et réciproquement).

La PCS regroupe près de 900 000 sujets issus de 57 études prospectives menées en Europe et en Amérique du Nord (âge moyen 46 ans, 39% de femmes), avec un suivi moyen

de 10 ans. Après ajustement pour les autres facteurs de risque de mortalité (âge, sexe, consommation de tabac), le risque minimal de mortalité était observé pour un IMC entre 22.5 et 25 kg/m². Par tranche de 5 points à l'IMC, pour un IMC supérieur à 25 kg/m², il a été trouvé un surrisque de mortalité de 30% (risque relatif par 5 kg/m² [RR₅] = 1.29) : 40% pour les causes vasculaires (RR₅ = 1.41), 60 à 120% pour les causes métaboliques (diabète), rénales et hépatiques (respectivement, RR₅ = 2.16, 1.59, 1.82), 10% pour les causes néoplasiques (RR₅ = 1.10), et 20% pour les causes respiratoires et les autres causes (respectivement, RR₅ = 1.2, 1.2).

Ainsi, l'obésité, par ses nombreuses complications (tab I), influe sur le pronostic fonctionnel et vital, notamment dans les situations d'obésité morbide.

La compréhension des mécanismes physiopathologiques des complications de l'obésité a évolué ces dernières années. En effet, le tissu adipeux n'est pas seulement un site de stockage mais également un tissu endocrine dont les fonctions sécrétoires vont être variables en fonction de sa localisation viscérale ou périphérique.

On admet aujourd'hui deux grands types de mécanismes physiopathologiques rendant compte des complications de l'obésité [4] :

- les facteurs mécaniques (augmentation de la charge articulaire, réduction de la compliance pulmonaire, hyperpression abdominale) et hémodynamique (augmentation du volume circulant et du débit cardiaque)
- les propriétés endocrines du tissu adipeux, notamment viscéral, avec des facteurs biochimiques caractéristiques de l'insulinorésistance (lipolyse, augmentation des acides gras libres, diminution de l'adiponectine) et une inflammation chronique de bas grade.

Afin de prendre en compte les propriétés sécrétoires du tissu adipeux, et d'évaluer le surrisque lié à la localisation abdominale de l'excès adipeux, les recommandations actuelles proposent de mesurer le périmètre abdominal (ou tour de taille), à mi-chemin entre la crête iliaque supérieure et la dernière côte, avec comme seuil de définition de l'obésité viscérale 102 cm pour les hommes et 88 cm pour les femmes.

La suite de cet exposé s'intéressera aux propriétés endocrines du tissu adipeux en jeu dans l'apparition des complications, notamment métaboliques, de l'obésité.

2. ACTIVITE METABOLIQUE ET SECRETOIRE DES ADIPOCYTES

Le tissu adipeux représente la principale réserve énergétique de l'individu, et une personne de poids normal possède 10 à 25% de masse grasse. Le tissu adipeux blanc a non seulement une fonction structurale mais également un rôle métabolique essentiel : c'est le site de stockage et de mobilisation des lipides de réserves. Pour ce faire, les adipocytes assurent deux types de fonction essentielle : la synthèse et le stockage des triglycérides (TG) et la mobilisation des lipides.

Au cours des vingt dernières années, en dehors de son rôle dans le contrôle de l'équilibre énergétique, la cellule adipeuse a acquis un statut de cellule endocrine, capable de synthétiser et de sécréter de nombreuses substances à action hormonale, paracrine ou autocrine : les adipokines [5].

Les adipokines sont des molécules actives, produites par les adipocytes, et pouvant affecter le fonctionnement d'autres tissus. Les adipokines les plus étudiées, du fait de leurs liens avec l'homéostasie pondérale et la sensibilité à l'insuline, sont la leptine et l'adiponectine.

2.1. LA LEPTINE

La leptine est une protéine de 146 acides aminés (16 kDa) produite par les adipocytes différenciés, à partir du gène *ob* [6]. La leptine est principalement exprimé par le tissu adipeux sous-cutané [7-9].

Il existe diverses formes du récepteur à la leptine, de distribution ubiquitaire, et témoignant des multiples effets de cette protéine sur l'organisme [5-6].

Les variations du taux de leptine sont soumises à de nombreux facteurs dont le plus important est la masse corporelle grasse [5-7, 9]. La concentration plasmatique de leptine et l'expression de l'ARNm dans le tissu adipeux sont directement liées à la sévérité de l'obésité, faisant de la leptine un indicateur de la masse grasse totale. Dans des conditions de prise alimentaire régulière, la leptine reflète la proportion de tissu adipeux avec une relation exponentielle.

D'autre part, la leptine est soumise à de nombreux facteurs de régulation, hormonaux ou non hormonaux (tab. II).

On peut également noter que les taux de leptine varient en fonction du sexe : les femmes ont des taux plus élevés que les hommes, ce qui serait dû aux différences dans la distribution et

le type de tissu adipeux entre les deux sexes, et un effet probablement inhibiteur des androgènes et stimulateur des œstrogènes [6].

Il existe enfin une variation des taux de leptine en fonction du cycle nycthéral, avec un pic entre minuit et le début de la matinée [6].

La leptine est un agent lipostatique, ayant un effet hypothalamique, sur le centre de la satiété, par un mécanisme de rétrocontrôle : la leptine est inhibitrice du neuropeptide Y (NPY) qui, par l'intermédiaire de récepteurs β 3-adrénergiques du système nerveux sympathique, stimule la thermogenèse, augmente l'insulinémie et la cortisolémie [6].

La leptine entraîne donc une réduction de la prise alimentaire, une augmentation de la thermogenèse et une augmentation du métabolisme basal [5-7, 9]. La leptine, produite par les adipocytes en réponse à une augmentation des réserves de matières grasses, informe le cerveau pour permettre l'arrêt de la prise alimentaire et l'augmentation de la dépense énergétique. En revanche, en cas de diminution des réserves de masse grasse, on observe une diminution de la leptine s'accompagnant d'une augmentation des prises alimentaires et d'une diminution des dépenses énergétiques [6].

De plus, la leptine permettrait l'amélioration de la sensibilité à l'insuline, via l'activation de l'AMPK (AMP-activated protein kinase), qui contrôle la concentration intracellulaire de malonyl CoA par l'intermédiaire de l'acétyl CoA carboxylase. Cette activation conduit à une diminution de la concentration intracellulaire de malonyl CoA, s'accompagnant d'une diminution de la lipogenèse et d'une augmentation de la bêta oxydation des acides gras. On observe dans les cas de lipodystrophie généralisée une amélioration de l'insulinosensibilité après administration de leptine, alors que celle-ci n'a aucune efficacité en cas d'obésité morbide. Dans cette dernière situation, on observe de hauts niveaux de leptine circulante, suggérant une résistance à la leptine [9].

La leptine a également une grande influence sur différents axes endocriniens, via l'inhibition du NPY, ce dernier étant connu comme suppresseur de la GH par stimulation de la somatostatine, suppresseur des gonadotropines et stimulateur de l'axe hypophysaire [6].

D'autre part, la leptine aurait un rôle, seule ou en synergie avec le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), également sécrété par l'adipocyte, dans le contrôle du développement de la vascularisation [5, 9]. En effet, la leptine est capable de provoquer la synthèse d'endothelin-1 et de NO-synthase, l'expression de MCP-1 (monocyte chemoattractant protein), et la prolifération et la migration des cellules endothéliales.

Il a également été décrit un effet potentiel de la leptine sur le contrôle de l'installation de la puberté, la biologie osseuse, et l'immunité [5].

Enfin, chez les patients obèses, il a été mis en évidence des relations entre la leptinémie et l'état subinflammatoire chronique décrit dans les situations d'obésité : il a en effet été observé une augmentation de la réponse pro-inflammatoire dans des situations d'hyperleptinémie, et une participation de la leptine dans le contrôle de la production de TNF α et de l'activation macrophagique [7].

2.2. L'ADIPONECTINE

L'adiponectine humaine est une protéine de 247 acides aminés (30 kDa) codée par le gène apM1, dont le transcrit est le plus spécifique et le plus abondant dans les adipocytes. Sa terminaison C-terminale est un domaine globulaire ayant des similarités avec le C1q (facteur du complément) et dont la structure tridimensionnelle est proche du TNF α .

Il existe huit isoformes différents de l'adiponectine : seuls les isoformes hexamères ou plus (isoformes de haut poids moléculaires ou HMW) sont capables d'activer le facteur de transcription NF κ B, suggérant que l'oligomérisation de l'adiponectine est indispensable pour au moins une partie des ses effets biologiques [10].

L'adiponectine est préférentiellement exprimée par le tissu adipeux sous-cutané [7]. On note une relation inverse entre adiponectinémie et degré d'obésité, qui touche plus particulièrement la graisse viscérale [7].

Les concentrations circulantes d'adiponectine sont abaissées chez les patients insulinorésistants, diabétiques de type 2 et chez les patients présentant une insuffisance coronarienne [7, 9-10].

Il existe deux sous-types de récepteurs à l'adiponectine : adipoR1, d'expression ubiquitaire, avec une proportion plus élevée dans le muscle, et jouant un rôle dans la promotion de l'insulinosensibilité via l'activation de l'AMPK ; et adipoR2, principalement exprimé dans le foie, et dont le rôle dans la régulation du métabolisme des acides gras et des glucides fait l'objet de résultats discordants [9].

Il a été récemment démontré que ces deux récepteurs étaient exprimés par les cellules β du pancréas, chez la souris et les humains, l'expression du récepteur à l'adiponectine étant augmentée par l'exposition des cellules β aux acides gras libres insaturés [10].

Les premières études portant sur le mode d'action de l'adiponectine montrent que l'adiponectine est capable de supprimer l'activation du facteur de transcription impliqué dans l'inflammation au niveau de l'endothélium vasculaire (NF κ B), suggérant que l'adiponectine plasmatique module la réponse inflammatoire des cellules endothéliales [10]. L'adiponectine inhibe également la transformation des macrophages en cellules spumeuses, étape essentielle au développement des plaques athéromateuses [7, 10]. Enfin, l'adiponectine participe à la régulation de l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales vasculaires et de la prolifération des cellules musculaires lisses [7]. L'adiponectine a donc un effet protecteur vasculaire, de prévention de l'athérosclérose.

Il a été récemment montré que des niveaux élevés d'adiponectine sont associés à une diminution substantielle du risque de diabète de type 2 chez les adultes, après ajustement avec l'âge, l'IMC, le ratio périmètre abdominal/tour de hanches, la consommation éthylique, le tabagisme et l'hémoglobine glyquée. De plus, l'adiponectine est négativement corrélée avec les marqueurs lipidiques du syndrome métabolique mais corrélée positivement au cholestérol HDL, alors que la leptine et l'insuline ont un profil opposé [10]. Tous ces résultats sont en faveur d'un effet insulinosensibilisant de l'adiponectine, et de diminution des triglycérides plasmatiques.

Cet effet insulinosensibilisant est probablement expliqué, au moins en partie, par la participation de l'adiponectine à la régulation de la phosphorylation en tyrosine du récepteur à l'insuline. D'autre part, l'adiponectine est capable d'activer l'AMPK et le PPAR α (peroxysome proliferation activator receptor α), conduisant à une réduction de la néoglucogénèse hépatique et une augmentation de la consommation de glucose par le muscle avec pour conséquence une diminution de la glycémie et une augmentation de l'oxydation des acides gras dans le foie et le muscle [10].

Au total, l'adiponectine participe à la régulation du métabolisme lipidique et de l'action de l'insuline. De faibles niveaux plasmatiques d'adiponectine sont associés à une résistance à l'insuline augmentée chez les adultes et les enfants, avec un profil lipidique altéré.

Concernant les facteurs de régulation de la synthèse d'adiponectine, il a été montré un effet inhibiteur des facteurs proinflammatoires (et notamment le TNF α et l'IL-6) sur la production d'adiponectine [5, 9, 11]. L'hypoxie et le stress oxydatif sont également responsables d'une régulation négative de l'expression de l'adiponectine [12]. En revanche, chez les patients

obèses, la perte de poids, même modérée, permet l'augmentation de l'adiponectine plasmatique [11].

Enfin, on peut noter que l'administration de thiazolidinediones ou de rimonabant (antagoniste cannabinoïde) entraîne une augmentation de l'adiponectine circulante [11].

2.3. AUTRES ADIPOKINES

De nombreuses autres adipokines ont été identifiées, dont l'implication dans les différentes complications de l'obésité est également suspectée. Ces adipokines et leur rôle physiopathologique sont aujourd'hui moins connus, la suite de l'exposé se concentrera donc sur la leptine et l'adiponectine qui sont aujourd'hui les adipokines les plus étudiées.

2.4. OBÉSITÉ, INFLAMMATION ET ADIPOKINES

L'élévation de la masse grasse est associée à une élévation modérée des taux circulants de médiateurs inflammatoires non spécifiques (C-Réactive Protéine, cytokines, interleukines, molécules d'adhésion ou de remodelage de la matrice extra-cellulaire), produits par le foie et les organes lymphoïdes mais également par le tissu adipeux blanc [8]. En effet, l'infiltration macrophagique du tissu adipeux blanc est l'une des principales caractéristiques de l'inflammation de bas grade chronique dans l'obésité. Cependant, les mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans cette infiltration macrophagique sont mal connus.

Comme les autres tissus de l'organisme, le tissu adipeux possède des macrophages « résidents » dont la fonction n'est pas clairement établie, mais qui semblent avoir une action anti-inflammatoire (phénotype M2, produisant des cytokines anti-inflammatoire comme l'IL-10). On suppose que le développement de l'obésité pouvait induire un « switch » du phénotype M2 au phénotype M1 (produisant des cytokines pro-inflammatoires et générant des ROS –reactive oxygene species-) [8-9]. D'autre part, la leptine favoriserait la diapédèse des macrophages et donc l'infiltration macrophagique du tissu adipeux en situation d'hyperleptinémie [7]. En revanche, l'adiponectine inhiberait l'adhésion et la migration des monocytes dans un modèle de culture de cellules endothéliales d'origine aortique [8]. On peut donc supposer une action locale des différents types d'adipokines, qui peuvent exercer un effet stimulateur ou inhibiteur du recrutement macrophagique au sein du tissu adipeux.

Les macrophages du tissu adipeux ont non seulement un rôle bénéfique localement, de nettoyage des adipocytes vieillissants, de contrôle et de limitation du développement de la masse grasse via l'inhibition de la différenciation des adipocytes, mais également un effet

systemique délétère [8]. En effet, ils contribuent à l'augmentation de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, contribuant à la genèse et la progression des complications de l'obésité et l'induction de la résistance à l'insuline [8]. En effet, les sérine/thréonine kinases en jeu dans l'inhibition de la phosphorylation de la voie de signalisation de l'insuline sont activées dans les situations d'obésité, via les adipokines, l'augmentation des acides gras circulants, mais également via le stress oxydatif.

A noter qu'une réduction pondérale, permet une amélioration de l'état inflammatoire de l'obésité, une chute de l'expression des gènes de l'inflammation et une diminution de l'infiltration macrophagique du tissu adipeux [7-8].

3. LEPTINE, ADIPONECTINE, ET COMPLICATIONS DE L'OBESITE

3.1. INSULINORÉSISTANCE

L'insulinorésistance est l'impossibilité de l'hormone à exercer ses effets physiologiques à une concentration donnée sur ses principales cibles (muscle squelettique, foie, tissu adipeux). La réponse insuffisante à l'insuline des différents tissus cibles va avoir pour conséquence une hyperglycémie avec sécrétion compensatoire et excessive d'insuline par les cellules pancréatiques, dans le but de rétablir l'équilibre. Le mécanisme moléculaire précis de l'insulinorésistance est encore inconnu, mais deux grands axes se dégagent : l'inhibition directe des principales enzymes du métabolisme du glucose et l'altération de la voie de signalisation de l'insuline.

L'insulinorésistance est en lien avec un dysfonctionnement du métabolisme des lipides, et plus particulièrement des acides gras libres, souvent associé à une élévation de leur concentration plasmatique ou à un stockage ectopique de triglycérides dans le foie ou dans le muscle squelettique [10, 13].

En 1963, Randle a décrit chez le rat un cycle glucose-acides gras, selon lequel il existe une compétition entre le glucose et les acides gras libres pour être préférentiellement métabolisés. Selon les expériences qu'il a mené avec son équipe, une oxydation préférentielle des acides gras libres conduit à un défaut d'utilisation du glucose via l'inhibition des activités enzymatiques clefs de la glycolyse, et à une accumulation intracellulaire de glucose-6-phosphate (figure 1) [13-14].

Ce cycle, également décrit chez l'homme, ne semble pas être d'une aussi grande importance puisque de récentes études utilisant la technique de résonance magnétique nucléaire ont

montré qu'il n'existait pas d'augmentation significative de glucose-6-phosphate dans le muscle squelettique d'un sujet insulino-résistant, mais un contenu en glycogène diminué, témoignant bien d'un défaut d'utilisation du glucose [13, 15].

Dans les années 2000, de nouveaux mécanismes biochimiques ont été décrits, fondés sur l'existence d'une accumulation intramusculaire importante de métabolites des acides gras libres : acyl-CoA, céramides, diacylglycérol [13, 16], et rendant compte de la lipotoxicité sur le muscle squelettique

Physiologiquement, la liaison de l'insuline à son récepteur entraîne une phosphorylation des IRS (Insuline Receptor Substrate) sur des résidus tyrosine. Cette phosphorylation aboutit à l'activation de PIK3 (phosphoinositol 3 kinase) et de PKB/Akt (protéine kinase B/Akt), conduisant à la translocation du transporteur GLUT4 depuis les réserves cytoplasmiques vers la membrane plasmique et à l'entrée de glucose dans la cellule.

L'accumulation de métabolites des acides gras libres entraîne une activation de toute une série de sérine/thréonine kinases [17] : des protéines kinases C (PKC β II, δ , et ζ), mais aussi IKK β (I κ -B kinase β) et NF κ B (nuclear factor κ B). La phosphorylation des IRS et de la PKB/Akt sur des résidus sérine/thréonine est alors responsable d'une inhibition de la voie de signalisation de l'insuline.

D'autre part, l'excès de métabolites des acides gras libres va entraîner une augmentation de la production de ROS (reactive oxygen species), qui vont elles-mêmes non seulement activer directement les protéines kinases C, entraînant une inhibition de la voie de signalisation de l'insuline, mais aussi activer la sphingomyélinase et la production de céramides, qui activent également les protéines kinases C [13].

En outre, il faut noter que les sérine/thréonine kinases peuvent également être activées par des molécules de l'inflammation telles que le TNF α et l'IL6, produits en quantité importante par le tissu adipeux viscéral dans les situations de diabète associés à l'obésité [13].

Antuna-Puente et coll. décrivent le « stress du reticulum endoplasmique (RE) » comme l'un des mécanismes participant à la réponse inflammatoire chronique observée dans l'obésité, et à l'installation d'une insulino-résistance [9]. Certaines conditions (infections virales, dénutrition, hypoxie) conduisent à une accumulation anormale de protéine dans le réticulum endoplasmique, déclenchant une série de voies de signalisation conduisant l'UPR (unfolded protein response), c'est à dire l'activation des voies de signalisation de l'inflammation, par l'intermédiaire notamment de deux facteurs transcriptionnels, le NF κ B (nuclear factor κ B) et

l'AP-1 (activating protein 1), et leurs enzymes partenaire, respectivement IKK (I κ B kinase) et JNK (c-Jun NH₂-Terminal kinase). On observe en situation d'obésité une augmentation de l'accumulation intracellulaire de lipides et de protéines, conduisant au stress du RE, et par conséquent à une réponse inflammatoire au niveau du tissu hépatique, du muscle squelettique et du tissu adipeux. Or cette réponse inflammatoire va être responsable d'une activation de sérine/thréonine kinase, comme décrit précédemment, conduisant à l'inactivation des IRS et à l'insulinorésistance.

L'accumulation des acides gras libres a également pour effet une résistance hépatique à l'insuline, qui se traduit par une augmentation de la production hépatique de glucose, corrélée à l'hyperglycémie à jeun [13], et dont les mécanismes sont encore controversés. Les effets inhibiteurs des acides gras libres sur l'action hépatique de l'insuline semblent impliquer des régulations au niveau du métabolisme glucidique, mais également de la voie de signalisation de l'hormone.

Un des effets chroniques majeurs des acides gras libres sur le métabolisme glucidique est d'activer la voie de la néoglucogénèse selon trois mécanismes [13]. L'oxydation mitochondriale des acides gras libres aboutit à la formation d'acétyl-CoA qui induit l'activation allostérique de la pyruvate carboxylase et de la phosphoénol pyruvate kinase, enzymes de la néoglucogénèse, et à la production de NADH et d'ATP, qui sont également utilisés dans la voie de la néoglucogénèse. D'autre part, l'oxydation peroxysomale entraîne la production d'acétate libre, ensuite converti en succinate, qui peut ensuite intégrer la voie du cycle tricarboxylique et consécutivement la voie de la néoglucogénèse. Enfin, l'oxydation des acides gras est responsable d'une diminution du rapport NAD/NADH, ayant pour conséquence une inhibition de la production du xylulose-5-phosphate. Or le xylulose-5-phosphate est un activateur de la phosphofructokinase-1 (PFK-1) et un inhibiteur de l'activité fructose 1.6 biphosphonatase (F-1,6-Pase). Il en résulte donc, par levée d'inhibition sur la F-1,6-Pase et inhibition de la PFK-1, une activation de la néoglucogénèse.

L'augmentation de la production hépatique de glucose est également due à un défaut d'inhibition de la glycogénolyse, normalement induite par l'insuline, suggérant une action directe des acides gras libres sur la voie de signalisation de l'insuline, dont le mécanisme supposé est proche de celui décrit pour le muscle squelettique, c'est à dire l'activation de sérine/thréonine kinase via l'accumulation ectopique de métabolites des acides gras libres et le stress oxydatif [18].

En plus de leur influence indirecte sur la transcription (via l'induction de l'insulinorésistance), les acides gras libres peuvent directement moduler la synthèse de nombreux gènes, et notamment activer l'expression d'enzymes de la néoglucogenèse comme la phosphoénolpyruvate carboxykinase et la glucose-6-phosphatase, et inhiber l'expression de la pyruvate kinase, enzyme clé de la glycolyse [13].

Il existe également une insulinorésistance au niveau du tissu adipeux. En effet, la voie de signalisation de l'insuline est également perturbée dans ce tissu, mettant en jeu les mêmes mécanismes moléculaires, reposant sur des cascades de phosphorylation de type sérine/thréonine inhibant consécutivement les protéines IRS [13]. Serait également en cause une activation anormale de la 11- β hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1, qui convertit la cortisone inactive en cortisol, conduisant à une production locale importante de cortisol.

Enfin, les adipokines vont également contribuer à la mise en place de l'insulinorésistance. L'adiponectine sensibilise les tissus à l'insuline et est anormalement faible chez les sujets insulinorésistants [10]. Deux principaux mécanismes moléculaires sont évoqués pour expliquer le rôle protecteur de l'adiponectine contre l'insulinorésistance. En premier lieu, l'adiponectine activerait une enzyme, l'AMP activated protein kinase (AMPK). L'AMPK est capable d'inhiber l'acétylCoA carboxylase, ayant pour effet une diminution du malonylCoA intracellulaire, avec diminution de la lipogenèse et augmentation de la β oxydation des acides gras [19]. De plus, l'adiponectine modulerait négativement l'expression de deux enzymes de la néoglucogenèse, la phosphoénolpyruvate décarboxylase et la glucose-6-phosphatase, entraînant une diminution de la production hépatique de glucose [7, 10].

L'adiponectine permettrait également une augmentation de l'activité tyrosine kinase du récepteur à l'insuline, indispensable à son activation [10].

La résistine, autre adipokine, pourrait également participer à l'insulinorésistance du par ses propriétés pro-inflammatoires, via la production de $\text{TNF}\alpha$ et d'Il6, et en jouant un rôle d'activateur de la 11- β hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 [7], qui convertit la cortisone (inactive) en cortisol (actif), et engendre un hypercorticisme local.

De plus, indépendamment de l'action de la résistine, le tissu adipeux secrète de nombreuses molécules pro-inflammatoires telles que l'Il6 et le $\text{TNF}\alpha$ dont le rôle dans l'insulinorésistance a été précédemment évoqué.

En conclusion, tout stockage ectopique de triglycérides conduit à la surproduction locale d'acides gras libres, de diacylglycérol ou de céramides, capables d'interférer avec la voie de

signalisation de l'insuline et entraînant un dysfonctionnement du métabolisme glucidique. Les adipokines jouent également un rôle dans l'installation de l'insulinorésistance : une adiponectinémie anormalement basse prive les sujets obèses de l'effet insulinosensibilisant de cette adipokine, et le rôle probable de l'hyperleptinémie dans l'état subinflammatoire chronique observé chez les patients obèses pose la question d'un rôle indirect de cette molécule dans l'installation de l'insulinorésistance. Enfin, la situation d'inflammation chronique étroitement associée à l'obésité viscérale est également un élément clef dans la mise en place de l'insulinorésistance.

3.2. *ARTHROSE*

L'arthrose est décrite comme l'une des complications de l'obésité, notamment sur les articulations portantes. Il a été montré que le risque de gonarthrose était augmenté de 15% pour chaque augmentation d'une unité d'IMC [20], et que la perte de poids était corrélée à un ralentissement de la progression des lésions arthrosiques [21]. Le lien physiopathologique le plus évident entre obésité et arthrose est que les contraintes mécaniques entraînent des lésions irréversibles sur le cartilage, et ce particulièrement en cas de désaxation des membres inférieurs. Les contraintes mécaniques agiraient non seulement par un mécanisme macrotraumatique, mais aussi par une modulation par les contraintes mécaniques du métabolisme cartilagineux, via des mécanorécepteurs à la surface des chondrocytes, dont la stimulation aurait pour effet l'augmentation de l'expression de certaines substances, comme le VEGF (Vascular endothelial growth factor), qui va stimuler la production de protéases matricielles, concourant à la destruction de la matrice extra-cellulaire [20].

Cependant, l'obésité est également un facteur de risque d'arthrose pour les articulations non portantes (arthrose digitale, arthrose du poignet), suggérant la contribution de facteurs systémiques d'origine adipocytaire à la haute prévalence de l'arthrose chez les sujets obèses.

La leptine est présente dans les liquides synoviaux de patients atteints d'arthrose, à un niveau plus élevé que pour une articulation saine, et ses taux sont étroitement corrélés aux valeurs d'indice de masse corporelle [22]. Les premières études menées sur le rôle de la leptine dans le développement de l'arthrose étaient plutôt en faveur d'un effet protecteur du cartilage de la leptine, chez les patients obèses [21]. En effet, Dumond et al. ont montré que, chez le rat, l'injection intra-articulaire de leptine stimule fortement la synthèse d'IGF-1

(insuline growth factor-1) et de TGF- β (transforming growth factor- β), qui ont un effet anabolisant sur le métabolisme cartilagineux [23].

Cependant, des études plus récentes ont montré que la leptine pouvait agir en tant qu'agent pro-inflammatoire. Otero et al. [24-25] ont rapporté, dans des cultures de chondrocytes humains et murins, l'effet activateur de l'association leptine et IFN γ (interféron γ) sur la NOS2 (oxyde nitrique synthétase 2). De plus, l'activation de la NOS2 par l'IL-1 (interleukine-1) est renforcée par la leptine via un mécanisme faisant intervenir JAK2, PI3K, MEK-1 et p38 (Mitogen-activated protein kinase 1 et p38). L'action combinée de la leptine et de l'IFN γ induit la production d'oxyde nitrique, un médiateur pro-inflammatoire qui agit sur le cartilage, où il déclenche la perte des caractères phénotypiques des chondrocytes, l'apoptose et l'activation des MMP (métalloprotéinases). La leptine est donc également capable d'induire la production des MMP impliquées dans les lésions cartilagineuses arthrosiques. Récemment, Koskinen et al. [26] ont proposé l'hypothèse que la leptine seule, ou en association avec l'IL-1 β , stimule la production de MMP-1 et MMP-3 dans le cartilage arthrosique humain via les voies de transcription du NF- κ B, de la PKC et des MAP kinases. Le niveau de leptine serait positivement corrélé avec le niveau de MMP-1 et de MMP-3 dans le liquide synovial chez les patients arthrosiques. Plus récemment, Gomez et al. [27] ont montré que la leptine augmentait la production d'IL-8 (interleukine 8) par les chondrocytes humains, l'IL-8 étant un des médiateurs majeurs de la réponse inflammatoire. La leptine peut également contribuer au fonctionnement anormal des ostéoblastes dans l'arthrose [21]. En effet, les hauts niveaux de leptine observés dans l'arthrose sont corrélés avec des niveaux augmentés de phosphatases alcalines, d'ostocalcine, de collagène de type 1, de TGF- β 1, induisant une dérégulation de la fonction ostéoblastique.

La leptine agirait donc comme médiateur proinflammatoire sur le métabolisme cartilagineux, avec un effet catabolique prédominant.

Il est possible que l'adiponectine soit également impliquée dans la pathogénie de l'arthrose, cependant son rôle dans la dégradation du cartilage est encore controversé, et, sur de nombreux aspects, mal connu. Cette adipokine a pour effet sur les chondrocytes la production de médiateurs inflammatoires comme l'oxyde nitrique, IL-6, MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1), MMP-3, MMP-9 et IL-8. Le rôle de l'adiponectine dans la pathogénèse de l'arthrose est rapporté par des observations cliniques : Lauberg et al. [28] ont rapporté que les niveaux plasmatiques d'adiponectine étaient significativement plus élevés chez des patients atteints d'arthrose que chez des patients sains. Il a également été

observé de plus hauts niveaux d'adiponectine chez les patientes de sexe féminin présentant une arthrose digitale érosive que chez celles ayant une forme non érosive [29]. Ces résultats suggèrent que l'adiponectine peut être considérée comme une molécule impliquée dans la pathologie articulaire et la dégradation de la matrice extra-cellulaire. Cependant, le rôle de l'adiponectine dans l'arthrose est controversé [30]. En effet, il a été montré une inhibition de l'effet de régulation positive de l'IL-1 β sur l'expression de MMP-13, et une régulation positive de TIMP-2 (Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2), médiées par l'adiponectine [31]. D'autre part, dans un modèle murin d'arthrose il a été trouvé des niveaux plasmatiques d'adiponectine plus faibles que dans un groupe contrôle [32]. Une étude récente développée par Honsawek et Chayanupatkul [33] a montré une corrélation inverse entre niveau d'adiponectine et sévérité de l'arthrose. Il a également été montré que des patients ayant un haut niveau d'adiponectine avaient un risque diminué de progression de l'arthrose digitale, suggérant que l'adiponectine serait une molécule protectrice contre les lésions cartilagineuses arthrosiques.

Des études récentes [34-35] ont rapporté l'existence d'une source potentielle d'adipokine au niveau articulaire : le coussinet adipeux rétropatellaire. Ces études nous indiquent que ce coussinet adipeux a un phénotype inflammatoire chez les patients atteints d'arthrose, et pourrait donc contribuer aux modifications physiopathologiques dans l'articulation arthrosique par la production locale de cytokines et d'adipokines.

Au total, si le rôle de la leptine dans la pathogénie de l'arthrose semble être plutôt délétère, par son action pro-inflammatoire, favorisant la dégradation du cartilage et la dérégulation des ostéoblastes, celui de l'adiponectine reste à préciser.

3.3. *COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES*

Le rôle des adipokines dans la survenue de complications cardiovasculaires chez les obèses est étudié, mais pas décrit de manière précise. Les adipokines contribuent à la physiopathologie des complications de l'obésité, et notamment les complications cardiovasculaires, via leur capacité à modifier les processus métaboliques et inflammatoires.

Habituellement, l'adiponectine exerce un effet anti-inflammatoire, mais également anti-hypertrophique et protecteur contre les lésions d'ischémie-reperfusion. L'hypoadiponectinémie est un facteur de risque de complications liées à l'obésité comme la coronaropathie et l'hypertension. Elle contribue à la survenue d'une insulino-résistance, d'une

dysfonction endothéliale, d'une néovascularisation déficitaire dans les situations d'ischémie, d'une hypertension, et d'une dysfonction diastolique [12].

De bas niveaux d'adiponectine sont associés à un risque d'infarctus du myocarde chez des sujets jeunes, indépendamment des autres facteurs de risque cardiovasculaires [36]. Aprahamian et al. [12], rapportent à l'occasion d'une revue récente de la littérature, l'impact de bas niveaux d'adiponectine sur la survenue de complications cardiovasculaires.

Concernant l'hypertension artérielle, il a été montré que les patients ayant une hypertension artérielle essentielle avaient un niveau d'adiponectine moins élevé que des patients sains [37]. On sait que l'hypertension artérielle peut se compliquer d'une hypertrophie ventriculaire gauche, conduisant parfois à l'insuffisance cardiaque. Or, alors que chez les modèles animaux d'insuffisance cardiaque, l'adiponectine a un effet protecteur contre la dysfonction systolique, de hauts niveaux d'adiponectine chez l'être humain sont prédictifs de la mortalité chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique, sans que la cause ait pu être identifiée avec précision. Plusieurs hypothèses coexistent : tout d'abord, il est possible que l'expression accrue d'adiponectine soit une réponse compensatrice face au stress cardiaque, selon le même mécanisme que celui décrit pour la sécrétion du BNP (B-type natriuretic peptide). Une deuxième hypothèse est celle du développement, à terme, d'une résistance à l'adiponectine.

D'autre part, il existe une relation inverse entre les niveaux plasmatiques d'adiponectine et la sévérité de la coronaropathie chez des patients non diabétiques. Les niveaux d'adiponectine sont significativement plus bas chez les patients avec un syndrome coronarien aigu comparativement aux patients ayant une angine de poitrine ou à un groupe contrôle [38]. L'adiponectine a des propriétés anti-inflammatoires et anti-athéromateuses, qui peuvent jouer un rôle important dans la prévention de la progression de la maladie coronarienne. De bas niveaux d'adiponectine sont à la fois un marqueur prédictif d'athérosclérose précoce, et sont également associés de manière significative à la coronaropathie [12].

Par ailleurs, les complications cardiopulmonaires sont largement reconnues comme des causes de morbidité et de mortalité chez les patients obèses. L'hypoadiponectinémie a été décrite comme impliquée dans la progression de la maladie. Summer et al. [39] ont montré que les macrophages alvéolaires de souris déficientes en adiponectine produisaient de manière spontanée de hauts niveaux de $TNF\alpha$ in vitro. De plus, ces souris ont également une expression accrue de cytokines proinflammatoires, de MMP, et développent une forme

d'emphysème pulmonaire associant des lésions bulleuses, une diminution de l'élasticité du tissu et une augmentation du volume pulmonaire. Il a également été montré que l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une infiltration périvasculaire de cellules inflammatoires pouvait se développer chez les modèles de souris déficientes en adiponectine. En revanche, la surexpression de l'adiponectine a des effets bénéfiques sur les cellules musculaires lisses pulmonaires dans un modèle murin d'hypertension artérielle pulmonaire, permettant une amélioration de l'hypertension artérielle pulmonaire et du remodelage artériel pulmonaire [40]. Plus récemment, il a été montré que des patients avec un haut niveau d'adiponectine après une insuffisance respiratoire aiguë avaient un plus haut risque de mortalité [41]. Il est possible que, chez des patients ayant une pathologie aiguë, les hauts niveaux d'adiponectine soient liés à une réponse compensatoire ou à un effet de résistance à l'adiponectine.

L'adiponectine est capable, par plusieurs mécanismes, de promouvoir une réponse angiogénique. Nous avons précédemment évoqué que l'adiponectine était capable de moduler l'inflammation endothéliale, d'inhiber la transformation des macrophages en cellules spumeuses, et de participer à la régulation de l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales vasculaires et de la prolifération des cellules musculaires lisses, prévenant ainsi le développement de lésions athéromateuses. Aprahamian et al. posent également l'hypothèse d'un effet de l'adiponectine sur la vascularisation du tissu adipeux. Les dysfonctions métaboliques ne sont pas uniquement liées à la quantité de tissu adipeux, mais également à la qualité des cellules adipocytaires. Les facteurs contribuant aux caractéristiques de l'adipocyte sont notamment liés au statut inflammatoire du tissu adipeux, et à sa perfusion. La diminution du flux sanguin dans le tissu adipeux conduirait à une nécrose spontanée des adipocytes, contribuant à l'état subinflammatoire chronique observé dans les situations d'obésité. Plusieurs études ont montré que la déficience en adiponectine conduisait à la diminution de la perfusion des tissus, et que de hauts niveaux d'adiponectine contribuaient à la promotion de l'angiogenèse dans le muscle squelettique et de la vascularisation tumorale. En revanche, il n'existe actuellement pas de données concernant l'effet de l'adiponectine sur la vascularisation du tissu adipeux. On peut supposer que l'adiponectine a non seulement des effets cardio-protecteur et anti-inflammatoire, mais joue aussi un rôle dans la vascularisation et l'inflammation du tissu adipeux.

La leptine est une adipokine pro-inflammatoire, et dont le rôle dans le développement de l'athérosclérose a été évoqué par plusieurs auteurs. De hauts niveaux plasmatiques de

leptine sont associés de manière indépendante avec des remaniements pathologiques de l'intima et de la media de l'artère carotide commune, et avec le degré de calcification des artères coronaires chez des patients diabétiques de type 2, après ajustement sur la CRP et l'adiposité [42]. L'hyperleptinémie est aussi impliquée dans le risque accru de resténose post angioplastie [42]. Les mécanismes physiopathologiques faisant intervenir la leptine dans le développement des complications cardiovasculaires de l'obésité sont complexes, et non complètement élucidés. L'obésité et le syndrome métabolique éventuellement associé conduisent à la résistance à la leptine avec atténuation du signal de transduction cellulaire de la leptine. Le mécanisme physiopathologique du développement de la résistance à la leptine au niveau vasculaire, et le rôle de cette résistance à la leptine comme cause ou conséquence de la maladie athéromateuse ne sont pas précisés. L'un des mécanismes proposés pour expliquer la résistance à la leptine fait intervenir la cavéoline-1.

La cavéoline-1 est une protéine structurelle des cavéoles, qui sont de micro-domaines de la membrane plasmique caractérisés par la présence de cavéolines, riches en cholestérol et glycolipides, en divers récepteurs et protéines de signalisation. Les cellules les plus riches en cavéoles sont les cellules épithéliales et endothéliales, les adipocytes, les pneumocytes, les fibroblastes et les cellules musculaires lisses et striées. Elles sont impliquées dans la régulation des mécanismes de signalisation et ont une fonction d'endocytose et d'internalisation du cholestérol. Les cavéoles jouent un rôle important dans la signalisation intracellulaire, le développement de l'athérosclérose et l'obésité. Les niveaux de cavéoline sont augmentés en cas d'obésité et la déficience en cavéoline correspond à un phénotype mince. Cependant, la relation entre leptine et cavéoline est peu étudiée.

Singh et al. [43] ont décrit une nouvelle boucle de rétrocontrôle médiée par la cavéoline-1 et ayant pour effet une régulation négative de la signalisation de la leptine. La leptine induirait l'expression de la cavéoline-1, et la surexpression de la cavéoline-1 une action double : un effet pro-athérogène et une altération de la signalisation de la leptine, contribuant au développement d'une résistance à la leptine. Des études in vivo sont nécessaires pour confirmer la pertinence de ces hypothèses et également pour élucider le déroulement chronologique de ces événements, afin d'établir la relation de cause à effet entre leptine, surexpression de cavéoline-1 et résistance à la leptine.

Ku et al. [44] dans l'étude Heart and Soul, ont étudié l'effet de la leptine sur le pronostic de 981 patients ayant un angor stable. Alors qu'une récente méta-analyse [45] concluait qu'il

existait une association modeste entre haut niveau de leptine et le risque d'évènement cardiovasculaire chez un patient porteur de coronaropathie, Ku et al. ont trouvé qu'un faible niveau de leptine en début de suivi était prédictif des évènements cardiovasculaires et de la mortalité. Bien que les sujets ayant de bas niveau de leptine aient moins de comorbidités et des profils métaboliques et inflammatoires favorables, ils avaient un moins bon pronostic que les patients ayant une hyperleptinémie. Il faut noter qu'un bas niveau de leptine était prédictif de mortalité chez les patients ayant un IMC normal, mais pas chez les patients ayant un IMC élevé.

L'une des explications à ces résultats est le concept d' « épidémiologie inverse », par lequel l'association entre un facteur prédictif et sa conséquence pathologique dans la population générale est inversée chez les patients chez lesquels la pathologie est déjà installée. Par exemple, bien que les sujets obèses aient un risque accru de développer une coronaropathie, l'obésité, paradoxalement, est protectrice chez les patients ayant une coronaropathie.

Ces résultats renforcent l'hypothèse d'un rôle de la leptine dans le paradoxe de l'obésité. La leptine serait surexprimée de manière compensatrice en réponse à la coronaropathie, et dans le même temps aurait des effets protecteurs contre les complications à long-terme par des voies de signalisation spécifiques. En effet, il a été décrit que la leptine a des effets vasodilatateurs sur les artères coronaires [46], active les progéniteurs des cellules endothéliales [47], prévient l'accumulation lipidique, et protège contre les lésions d'ischémie-reperfusion [48-49]. L'hypothèse proposée par les auteurs, et permettant d'expliquer l'absence d'association entre leptine et mortalité chez les patients ayant un IMC élevé est celle d'un mécanisme de résistance à la leptine. La résistance à la leptine augmente avec l'obésité, ayant pour conséquence de hauts niveaux de leptine circulante, mais une diminution de la signalisation de la leptine. Une autre hypothèse serait un effet dose-dépendant de la leptine. Les patients obèses ayant un haut niveau plasmatique de leptine activeraient des voies de signalisation différentes de celles activées chez les patients non obèses avec des niveaux de leptine normaux. Cette hypothèse est soutenue par des études in vitro, qui ont montré des effets opposés de la leptine en fonction de sa concentration plasmatique [47].

Cependant, les résultats de cette étude restent controversés, et il existe des résultats contradictoires dans la littérature. Wolk et al. [50] ont suivi 361 sujets porteurs d'une

coronaropathie, pendant 4 ans, et ont retrouvé l'association inverse, c'est à dire qu'un haut niveau de leptine était prédictif de la survenue d'évènements cardiovasculaires

En conclusion, si le rôle des adipokines dans le développement des complications cardiovasculaires de l'obésité est très probable, ses modalités sont encore floues.

4. READAPTATION ET ADIPOKINES

Du fait de la complexité de cette pathologie, la prise en charge médicale de l'obésité se doit d'être pluridisciplinaire, associant activité physique, mesures diététiques, et soutien psychologique [51]. Cette approche thérapeutique permet non seulement une réduction pondérale [52-53] mais une réduction des facteurs de risque cardiovasculaires [53-55], des troubles métaboliques [56] et du retentissement fonctionnel et psychologique [53, 57].

Il est difficile d'établir l'effet de l'activité physique sur les différents paramètres de l'obésité, indépendamment du reste de la prise en charge thérapeutique. Pour la population générale, l'activité physique est reconnue comme ayant un effet bénéfique sur certains facteurs de risque, et notamment la réduction du risque cardiovasculaire, la prévention du diabète, des néoplasies, de l'hypertension, de la dépression, de l'ostéoporose, et est également associée à un moindre risque de mortalité précoce [58-59]. Une revue de la littérature de 2011 [58] retrouve, dans la population obèse, un effet modeste de l'activité physique sur différents facteurs de risque liés à l'obésité (perturbations du bilan lipidique, du métabolisme glucidique et insulinémie, état sub-inflammatoire évalué par la C-reactive protéine), avec une grande hétérogénéité des résultats, mais aussi des populations des différentes études et de l'intervention (modalités, fréquence et durée de l'exercice physique). Les auteurs n'ont pu conclure sur le bénéfice attribué à l'exercice physique seul, indépendamment de la perte pondérale.

BUT DE L'ETUDE

L'ensemble de ces données nous a amené à nous questionner sur l'impact éventuel de nos programmes de réadaptation chez les patients obèses douloureux chroniques, combinant donc deux affections chroniques (la douleur et l'obésité) et plus particulièrement sur les taux plasmatiques des adipokines et l'insulinorésistance.

Notre objectif principal était d'établir l'effet d'un programme de réadaptation sur les taux plasmatiques de leptine, d'adiponectine et d'insuline. Notre hypothèse de départ était que l'activité physique permettait une amélioration du profil des adipokines (diminution de la

leptinémie et augmentation de l'adiponectinémie) et une diminution de l'insulinémie du fait d'une amélioration de l'insulinorésistance, et ce indépendamment de la perte pondérale.

Nos objectifs secondaires étaient d'établir le profil de notre population à l'arrivée dans le service concernant les paramètres biologiques (adipokines, insuline), et cliniques (capacité aérobie estimée par la mesure de la VO_2 max, IMC, périmètre abdominal) ainsi que l'existence de corrélations entre ces différents paramètres. Nous avons également étudié la variation du profil lipidique après réadaptation, et nous avons comparé l'évolution de ces différents paramètres pour des patients obèses et pour un groupe témoin.

1. POPULATION

Nous avons inclus dans cette étude tous les patients hospitalisés pour réadaptation dans le cadre d'un syndrome douloureux chronique, dans le service de Médecine Physique et Réadaptation de l'hôpital de Château-Renault, entre le 01/02/2011 et le 31/01/2012, et ayant une obésité viscérale.

Les critères d'inclusion étaient : un périmètre abdominal supérieur ou égal à 88 cm chez les femmes et 102 cm chez les hommes, l'âge compris entre 18 et 60 ans, l'hospitalisation pour un protocole de réadaptation à l'effort dans le cadre d'un syndrome douloureux chronique (douleur de l'appareil locomoteur évoluant depuis plus de trois mois), associé ou non à un protocole de désensibilisation par Clomipramine.

Aucun patient n'a été exclu, compte tenu des critères préalables d'admission dans le service. Un patient a refusé de participer au protocole de recherche.

Les patients ont été classés en trois grands groupes étiologiques selon la localisation des phénomènes douloureux :

- « lombalgie chronique » (LC) : douleur lombaire avec ou sans irradiation aux membres inférieurs
- « trouble musculo-squelettique » (TMS) : douleur d'un membre supérieur, spécifique ou aspécifique
- « syndrome douloureux multifocal » (SDM) : douleurs concernant plusieurs sites anatomiques

Nous avons obtenu le consentement libre et éclairé, par écrit, de l'ensemble des participants.

Tous les patients ont été informés du traitement informatique des données selon les recommandations de la CNIL (l'avis du Comité de Protection des Personnes n'était pas nécessaire puisque le protocole d'évaluation et le protocole thérapeutique ne comportaient pas de modification de la procédure habituelle de prise en charge dans le service ni du type d'analyse des données, en dehors du prélèvement de tubes supplémentaires à l'entrée et à la sortie sans modifier le nombre habituel de prélèvements sanguins effectué habituellement).

Nous avons également constitué un groupe témoin, selon les mêmes critères d'inclusion en dehors du périmètre abdominal qui devait être strictement inférieur à 88 cm pour les femmes et 102 cm pour les hommes.

Nous avons inclus 103 patients dans le groupe « obèse » et 30 patients dans le groupe « témoin » (tab. III).

Parmi le groupe obèse, 54 patients étaient en surpoids ($25 \text{ kg/m}^2 < \text{IMC} \leq 30 \text{ kg/m}^2$), 33 patients avaient une obésité de type I ($30 \text{ kg/m}^2 < \text{IMC} \leq 35 \text{ kg/m}^2$), 9 patients avaient une obésité de type II ($35 \text{ kg/m}^2 < \text{IMC} \leq 40 \text{ kg/m}^2$) et 7 patients une obésité de type III ($\text{IMC} > 40 \text{ kg/m}^2$). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative de la répartition entre les différents groupes étiologiques (tab. IV).

Les patients du groupe « obèse » étaient plus âgés, avaient une durée d'arrêt de travail plus longue, une prise de poids au cours de l'arrêt de travail significativement plus importante et un IMC significativement plus élevé que les patients du groupe témoin (tab III).

Sur l'ensemble de la population, Il n'y avait pas de différence statistiquement significative du nombre de patients dans chaque groupe étiologique (42 patients dans le groupe TMS, 54 patients dans le groupe LC, 37 patients dans le groupe SDM).

2. METHODES

Une évaluation standardisée était pratiquée à l'entrée et à la sortie du service, comprenant :

- Un interrogatoire :
 - o Durée de l'arrêt de travail précédant l'hospitalisation
 - o Prise de poids au cours de l'arrêt de travail
 - o Evaluation de la douleur à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA)
- Une évaluation clinique
 - o Poids, taille, indice de masse corporelle
 - o Périmètre abdominal
- Un prélèvement sanguin avec :
 - o Bilan lipidique (cholestérol total, HDL cholestérol, LDL cholestérol, trigycérides)
 - o Glycémie à jeun
 - o Leptine et Adiponectine plasmatique
 - o Insulinémie.

Nous avons calculé le score de HOMA (Homeostasis Model Assessment) [CA] à partir de l'insulinémie (mU/L) et de la glycémie à jeun (mmol/L) selon la formule : (insulinémie x glycémie à jeun)/22.5. Un score de HOMA supérieur à 2.4 témoigne d'une insulino-résistance [60].

Pour des raisons techniques, une partie de la population n'a pas eu les dosages d'insulinémie à l'entrée et/ou à la sortie, nos résultats concernant l'insulinémie et le score de HOMA portent donc sur une population réduite par rapport à la population de départ (fig 3).

- Une épreuve d'effort sur cycloergomètre, avec mesure de la VO_2 . Il s'agissait d'un test incrémental débutant à une puissance de 30W, avec une augmentation de 30W à chaque palier, d'une durée de 3 minutes, sur un cycloergomètre Cardiocontrol Ergometer®. Étaient notées : la puissance maximale atteinte, la VO_{2max} , la VO_2 au seuil d'adaptation ventilatoire (SV1).

L'ensemble des patients a suivi un programme de réadaptation à l'effort de quatre semaines, comprenant six heures de rééducation par jour, cinq jours sur sept, à raison de six exercices de renforcement musculaire de dix minutes chacun, répartis sur la matinée, une heure de travail aérobie, une heure d'étirement et une demi-heure à trois-quarts d'heure de prise en charge en ergothérapie, associant des exercices de force et de souplesse.

Sur 103 patients initialement inclus, l'évaluation était incomplète pour un patient, 16 patients ont été exclus du programme de réadaptation pour non respect du contrat thérapeutique et un patient a abandonné le programme de réadaptation en cours. Parmi les 86 patients ayant une évaluation complète pour les adipokines, initiale et finale, 22 patients n'ont pas eu de mesure de l'insulinémie à l'entrée et/ou à la sortie pour des raisons techniques. Parmi le groupe témoin, 4 patients ont été exclus et 1 patient a abandonné au cours du programme (fig. 3)

Nous avons ensuite analysé les données cliniques et biologiques des patients au début du programme de réadaptation, et comparer ces mêmes données à l'entrée et après quatre semaines de réadaptation à l'effort.

3. ANALYSE STATISTIQUE

L'analyse statistique a été effectuée sous Statview 4 pour MacIntosh. Les comparaisons entre groupes ont été effectuées par la méthode ANOVA pour les analyses factorielles, par le

test de Student pour les populations égales ou supérieures à 30 patients, par le test de rang de Wilcoxon quand les populations étaient inférieures à 30 patients. La signification statistique a été retenue pour $p < 0,05$.

RESULTATS

1. EVALUATION INITIALE

1.1. *PROFIL DES ADIPOKINES LORS DE L'EVALUATION INITIALE, ET CORRELATION AVEC LES PARAMETRES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DE L'OBESITE*

Nous avons trouvé que les patients ayant une obésité viscérale avaient des taux plasmatiques de leptine et d'insuline plus élevés que les patients du groupe témoin. En revanche, nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative pour le taux plasmatique d'adiponectine (tab V).

Il existait une différence statistiquement significative des taux de leptine, d'adiponectine et d'insuline entre les sexes dans la population témoin. En revanche, dans le groupe « obèse », il existe une différence statistiquement significative entre les sexes pour les taux plasmatiques d'adipokines mais pas pour l'insulinémie (tab VI).

Nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative du profil des adipokines entre les trois groupes étiologiques (LC, SDM et TMS)

Dans l'ensemble de la population, le taux plasmatique de leptine à l'arrivée dans le service était corrélé de manière significative avec le périmètre abdominal ($r = 0.38$, $p < 0.0001$), l'insulinémie ($r = 0.34$, $p < 0.001$), le score de HOMA ($r = 0.33$, $p < 0.0003$), le cholestérol total ($r = 0.19$, $p < 0.04$).

Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation statistiquement significative du taux plasmatique de leptine avec l'adiponectine, le LDL cholestérol, le HDL cholestérol ni les triglycérides.

1.2. *CAPACITES AEROBIES A L'ADMISSION, ET CORRELATION AVEC LES PARAMETRES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DE L'OBESITE.*

Nous avons trouvé que la VO_2 max était significativement plus faible chez les patients ayant une obésité viscérale par rapport au groupe témoin ($p = 0.0001$), sans mettre en évidence de différence statistiquement significative en fonction du type d'obésité.

Nous avons trouvé que l'IMC était corrélé négativement avec la VO_2 max ($r = - 0.4$, $p = 0.0001$) et la VO_2 au seuil d'adaptation ventilatoire ($r = - 0.39$, $p = 0.0001$), et cette corrélation était indépendante de l'âge. Le périmètre abdominal était également corrélé

négativement à la VO_2 max ($r = - 0.3$, $p = 0.0008$) et à la VO_2 au seuil d'adaptation ventilatoire ($r = - 0.36$, $p = 0.0001$).

Nous avons remarqué que la fréquence cardiaque maximale atteinte au cours de l'épreuve d'effort, exprimée en pourcentage de la fréquence maximale théorique, était significativement plus faible chez les patients ayant une obésité viscérale que dans le groupe témoin (91.3 ± 6.9 versus 95.5 ± 7.2 , $p = 0.05$)

Nous avons trouvé qu'il existait une corrélation négative entre le taux plasmatique de leptine et la VO_2 au seuil d'adaptation ventilatoire ($r = - 0.36$, $p = 0.0001$), entre la leptine et la puissance maximale atteinte au cours de l'épreuve d'effort ($r = - 0.35$, $p = 0.0001$; analyse multivariée en fonction du sexe) et entre la leptine et la VO_2 max ($r = - 0.47$, $p = 0.0001$).

L'insulinémie et le score de HOMA étaient également corrélés de manière significative à la VO_2 au seuil d'adaptation ventilatoire ($r = 0.24$, $p < 0.01$), et les patients insulino-résistants avaient une VO_2 au seuil d'adaptation ventilatoire significativement plus faible que les patients non insulino-résistants (9.1 ± 2.3 ml/kg/min versus 10.4 ± 3.1 ml/kg/min, $p = 0.04$)

2. EVOLUTION APRES 4 SEMAINES DE READAPTATION

2.1. EVOLUTION DU PROFIL DES ADIPOKINES ET DE L'INSULINEMIE.

Sur l'ensemble de la population (groupe « obèse » et groupe « témoin »), nous avons observé une diminution significative de la leptine, de l'adiponectine, de l'insulinémie et du score de HOMA après le programme de réadaptation ($p = 0.0001$) (fig 4).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative de la variation de ces différents paramètres selon la présence ou non d'une obésité viscérale (tab VII).

A la sortie, dans le groupe obèse, nous avons remarqué que les femmes avaient, comme à l'entrée, des taux de leptine et d'adiponectine plus élevés que les hommes ($p = 0.0001$). Dans le groupe témoin, nous avons également observé que les femmes ont des taux plasmatiques de leptine et d'adiponectine plus élevés que les hommes (respectivement $p = 0.002$ et $p = 0.005$).

2.2. EVOLUTION DU PROFIL LIPIDIQUE

Dans la population totale, nous avons observé une diminution significative du cholestérol total ($p = 0.0001$) et du HDL cholestérol ($p = 0.0001$) (fig 5). La diminution des triglycérides et du LDL cholestérol étaient non significative.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative de la variation de ces différents paramètres selon la présence ou non d'une obésité viscérale.

Nous n'avons retrouvé aucune corrélation statistiquement significative entre les variations des paramètres métaboliques du bilan lipidique et les variations de la leptinémie.

En revanche, nous avons trouvé une corrélation statistiquement significative entre les variations de l'adiponectinémie et du HDL cholestérol ($r = 0.36$, $p < 0.0008$)

2.3. EVOLUTION DES PARAMETRES CLINIQUES D'OBESITE

Dans la population totale, nous avons mis en évidence une diminution statistiquement significative de l'indice masse corporelle ($p = 0.005$) et du périmètre abdominal ($p = 0.0001$) après quatre semaines de réadaptation (fig 6).

Les variations du périmètre abdominal et de l'IMC étaient significativement plus importantes dans le groupe « obèse » que dans le groupe « témoin » (tab VIII).

Nous avons trouvé une corrélation statistiquement significative entre les variations de l'IMC et du périmètre abdominal ($r = 0.37$, $p < 0.0004$)

La variation du périmètre abdominal après quatre semaines de réadaptation n'était pas corrélée aux différents paramètres biologiques mesurés.

2.4. EVOLUTION DES CAPACITES AEROBIES

Après quatre semaines de réadaptation, sur l'ensemble de la population, nous avons observé une augmentation significative de la VO_2 au seuil d'adaptation ventilatoire ($p = 0.004$), de la puissance atteinte au seuil d'adaptation ventilatoire ($p = 0.0001$) de la VO_2 max ($p = 0.0001$) et de la puissance maximale atteinte ($p = 0.0001$). Il n'y avait pas de modification de la fréquence cardiaque maximale atteinte exprimée en pourcentage de la fréquence maximale théorique (fig 7)

La variation de l'IMC n'était pas corrélée de manière significative avec la variation des paramètres de l'épreuve d'effort.

En revanche, nous avons trouvé une corrélation statistiquement significative entre la variation du périmètre abdominal et la variation de la VO_2 au seuil d'adaptation ventilatoire ($r = 0.19$, $p < 0.01$) d'une part, et la variation de la VO_{2max} d'autre part ($r = 0.25$, $p = 0.01$).

Concernant les paramètres biologiques de l'obésité, nous avons observé une différence statistiquement significative de la variation de la VO_{2max} au cours de l'hospitalisation entre les patients insulino-résistants et les patients n'ayant pas d'insulino-résistance : la variation était de 2.53 ± 3.49 ml/kg/min pour les patients sans insulino-résistance ($n = 68$) versus 0.39 ± 3.4 ml/kg/min pour les patients avec insulino-résistance ($n = 20$) ($p < 0.02$).

L'analyse en fonction du sexe a montré que la variation de la VO_{2max} était significativement plus élevée chez les femmes que chez les hommes, mais la plus mauvaise récupération chez les patients insulino-résistants était indépendante du sexe.

Il n'y a avait pas de corrélation entre les variations des adipokines et la variation de la VO_2 max ni de la VO_2 au seuil d'adaptation ventilatoire.

Il n'y avait pas de différence significative des variations des paramètres de l'épreuve d'effort en fonction de la tranche d'âge.

3. ANALYSE DES RESULTATS EN FONCTION DU TYPE D'OBESITE

3.1. ADIPOKINES ET INSULINEMIE A L'ADMISSION DANS LE SERVICE (TAB IX)

Nous avons observé que les taux plasmatiques de leptine à l'admission augmentaient de manière significative avec le type d'obésité ($p = 0.0001$), sans qu'il y ait de différence statistiquement significative entre les taux plasmatiques de leptine chez les patients en surpoids et les patients ayant une obésité de type I.

A l'admission, nous avons trouvé une augmentation significative de l'insulinémie selon le type d'obésité, du surpoids à l'obésité de type III ($p = 0.012$). Le score de HOMA était significativement plus élevé, chez les patients obèses de type II et de type III, comparativement aux patients en surpoids ou obèses de type I ($p = 0.0004$). Nous avons également constaté une augmentation significative de la proportion de patients insulino-résistants avec le type d'obésité ($p = 0.0001$).

En revanche, le taux plasmatique d'adiponectine était plus élevé chez les patients en surpoids que chez les patients obèses de type I, II ou III ($p = 0.003$), sans qu'il y ait de différence statistiquement significative entre ces trois groupes.

L'analyse qualitative du profil des adipokines et de l'insulinémie en fonction du type d'obésité révélait que la proportion de patients pour qui la leptinémie était augmentée se majorait avec le type d'obésité : elle était de 6.7% pour le groupe témoin, 61.1% pour les patients en surpoids, 51.5% pour les patients obèses de type I, 88,9% pour les patients obèses de type II et 100% pour les patients obèses de type III ($p = 0.0001$). Il en était de même pour l'insulinémie : 3.6% des patients du groupe témoin avaient une insuline augmentée, 4.5% des patients en surpoids, 3.8% des patients obèses de type I, 25% des patients obèses de type II et 40% des patients obèses de type III ($p = 0.0001$, différence non significative entre les patients du groupe témoin, en surpoids et obèses de type I). En revanche il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les différents types d'obésité pour la proportion de patients ayant un taux plasmatique d'adiponectine bas. Nous avons également observé que le ratio adiponectine/leptine diminue de manière significative avec le type d'obésité ($p = 0.0001$).

3.2. APRES QUATRE SEMAINES DE READAPTATION : EVOLUTION DES PARAMETRES BIOLOGIQUES

Après quatre semaines de réadaptation on n'observait pas de différence significative entre les différents groupes pour l'adiponectine (sauf entre les patients en surpoids et les patients obèses de type 1, $p = 0.05$) (tab. X).

Nous avons mis en évidence en revanche que la leptinémie était statistiquement plus élevée chez les patients ayant une obésité de type II et III que chez les patients ayant une obésité de type I, un surpoids, et chez les patients du groupe témoin ($p = 0.0001$). Il existait également une différence statistiquement significative du taux plasmatique de leptine entre les patients en surpoids et les patients du groupe témoin ($p = 0.0001$). Nous avons noté également que la leptinémie chez les patients obèses de type III est plus faible que chez les patients obèses de type II mais de manière non significative (tab. X).

D'autre part, nous avons observé que l'insulinémie augmentait avec le type d'obésité ($p = 0.0001$), à noter cependant que la différence était non significative entre le groupe témoin et les patients en surpoids (tab. XI).

Le score de HOMA augmentait lui aussi avec le type d'obésité ($p = 0.0001$). Cependant, la différence était non significative entre le groupe témoin et les patients en surpoids et entre les patients obèses de type I et obèses et type III. En outre, les patients obèses de type III avaient un score de HOMA plus faible que les patients obèses de type II, de manière non significative.

Le pourcentage de patients insulino-résistants était significativement différent entre les patients en surpoids et les patients ayant une obésité de type I, et pour chacun de ces deux groupes avec les patients ayant une obésité de type II et III ($p = 0.0001$). Il n'y avait aucune différence entre les patients ayant une obésité de type II et de type III.

DISCUSSION

1. EFFET DU PROTOCOLE DE REENTRAINEMENT SUR LES TAUX PLASMATIQUES DE LEPTINE

Nous avons trouvé dans notre population une diminution significative de la leptinémie après 4 semaines de réentraînement.

Les résultats des différentes études sur l'effet de l'exercice aigu ou de l'entraînement physique sur les variations de la leptinémie sont assez divergents du fait de la différence de populations (homme ou femme, population entraînée ou non), de différents protocoles d'exercices aigus (différences dans les intensités, les durées, les conditions physiologiques d'exercice) ou de différents protocoles d'entraînement physique (volume, intensité, durée) [61].

Les études sur les effets d'un exercice aigu concernent en général des sujets masculins considérés comme entraînés ou moyennement entraînés. Ces études mettent en évidence une diminution de leptine à l'arrêt d'un exercice physique induisant une dépense énergétique très élevée, par exemple en fin de marathon [62]. Cette baisse de leptine, concomitante à une diminution du glycogène musculaire [63], indiquerait le rôle important que cette hormone pourrait jouer dans la récupération post exercice. Eissig et al. [64] suggèrent ainsi que la baisse de leptine post exercice permet de stimuler l'appétit afin de restaurer les stocks de glycogène et de triglycérides musculaires.

Ces conditions d'exercice physique sont différentes de celles appliquées à notre population, qui a suivi un protocole de réentraînement, intensif pour des patients en situation d'incapacité prolongée, d'une durée de quatre semaines. Plusieurs études se sont également intéressées aux différents aspects des effets de l'entraînement physique sur les concentrations basales de leptine, soit sur des sujets sédentaires soit sur des sujets entraînés. Les résultats peuvent alors différer selon le sexe, l'âge ou les caractéristiques des sujets, mais aussi selon le type, la durée et l'intensité de l'entraînement [61]. Un certain nombre de ces études porte sur les effets de l'entraînement physique associé ou non à un régime alimentaire sur la leptinémie chez des populations obèses, avec des résultats variables.

Kramer et al. [65] ont étudié les effets de 9 semaines d'entraînement sur des femmes obèses, d'âge moyen. L'entraînement consistait en 3 à 4 jours d'exercices par semaine incluant sur deux jours 20 à 30 minutes d'exercices aérobies (step), puis sur les autres jours,

de la course sur tapis roulant ou de la bicyclette ergométrique. Cet entraînement a permis une amélioration des capacités cardiovasculaires (estimées par la VO_2 max), sans modification de la masse grasse des sujets ni des taux de leptine.

Halle et al. [66] ont montré que chez des hommes obèses porteurs d'un diabète de type 2, un entraînement de quatre semaines (5 jours par semaine, 30 minutes d'exercice sur bicyclette ergométrique), associé à un régime alimentaire, diminue les taux de leptine et le poids corporel.

En 2001, Ishii et al. [67] ont trouvé qu'un entraînement de six semaines (marche à pied et cyclisme) associé à un régime alimentaire, chez des sujets diabétiques de type 2, initialement sédentaires, diminue les taux de leptine sans qu'il y ait de changement dans la composition corporelle des sujets.

En 2008, De Luis et al. [68] ont proposé un programme de 3 mois à 126 patients obèses associant un régime hypocalorique et un programme d'exercice physique, à raison de 3 séances hebdomadaires de 60 minutes d'exercice aérobie. 88 patients ont poursuivi le programme sur toute sa durée. Parmi ces patients, 72 ont été définis comme « répondeurs » s'ils avaient une perte de poids après les 3 mois, et 16 ont été définis comme « non répondeurs ». Seuls les patients répondeurs avaient une diminution significative des taux plasmatiques de leptine.

Il apparaît donc que les variations de la leptinémie induite par un programme de réentraînement de durée courte (moins de douze semaines) sont influencées par de multiples facteurs. Le statut métabolique initial des patients joue probablement un rôle : on remarque que pour les patients diabétiques de type 2 [66-67], l'exercice physique permet une réduction de la leptinémie. Or, notre protocole de réentraînement a permis une diminution significative des taux de leptine alors que seuls 4 patients parmi le groupe « obèse » étaient porteurs d'un diabète de type 2. Il est possible également que cette variabilité des résultats soit expliquée par le type d'exercice proposé : en effet le protocole de réentraînement utilisé pour notre population, était particulièrement plus intense que ceux décrits dans les différentes études. La perte de poids induite par l'entraînement physique semble également jouer un rôle dans les variations de leptinémie, comme le suggère l'étude de De Luis et al [68]. Cependant, dans notre étude, il n'existe pas de corrélation entre les variations de leptinémie et les variations de l'IMC, témoignant d'une indépendance relative entre perte de poids corporel et diminution de la leptinémie.

D'autres auteurs se sont également intéressés à l'effet d'un entraînement de longue durée (plus de 12 semaines) [61, 69-72], qui permettrait, associé à un régime alimentaire, une diminution des taux de leptine et de la masse grasse mais pas forcément du poids corporel.

Certains auteurs ont attribuent les diminutions de leptinémie à l'entraînement aux diminutions de masse grasse corporelle [61]. Reseland et al. [73] ont constaté que la diminution de leptine après un an de régime alimentaire ou d'exercice physique ou d'association des deux, est accompagnée d'une diminution de masse grasse corporelle et d'une diminution de l'indice de masse corporelle. En revanche, d'autres auteurs ont montré que la diminution des taux plasmatiques de leptine pouvait être indépendante de modifications de la masse grasse corporelle [74-76]. Dans notre étude, les variations de leptinémie sont indépendantes des variations du périmètre abdominal et de l'IMC.

Plusieurs auteurs ont cherché à établir des corrélations entre les modifications du taux de leptine à l'exercice et certains paramètres endocriniens et métaboliques impliqués dans la sécrétion et/ou la régulation de leptine [61]. Des relations ont été décrites entre leptine et insuline, conduisant à l'hypothèse que la baisse de leptine serait liée à l'hypoinsulinémie de l'exercice [61, 63-64]. En revanche, les différentes études menées sur les corrélations entre leptinémie et cortisolémie à l'exercice sont discordantes. La baisse de l'insuline et l'augmentation des cathécolamines à l'exercice, conduisant à une augmentation de la disponibilité en lipides, pourrait être les médiateurs de la réponse leptine [61]. La littérature indique que la stimulation des récepteurs β_3 -adrénergiques régule l'expression de la leptine au niveau du tissu adipeux blanc [77] et que la noradrénaline agit sur les récepteurs β_3 -adrénergiques et inhibe l'expression de leptine par un mécanisme AMP-c dépendant [78]. Gomez-Merino et al. [79] ont montré que, chez l'homme, la diminution importante de leptine après activité physique prolongée, est probablement sous influence des cathécolamines circulantes.

2. EFFETS DU PROTOCOLE DE REENTRAINEMENT SUR L'ADIPONECTINE ET LA SENSIBILITE A L'INSULINE

Nous avons trouvé dans notre population une diminution significative de l'insulinémie, du score de HOMA et de l'adiponectine après le programme de réadaptation, indépendamment de la présence d'une obésité viscérale.

Si la majorité des études portant sur le sujet retrouvent une amélioration de la sensibilité à l'insuline après entraînement physique, en revanche, les effets de l'activité physique sur les taux plasmatiques d'adiponectine sont controversés.

En effet, nos résultats concordent avec de nombreuses études, comportant des protocoles d'entraînement variés en intensité, en durée, et en type d'exercice, et concernant des populations également variées, concernant l'amélioration de la sensibilité à l'insuline [80-90]. Concernant les variations du taux plasmatique d'adiponectine, les résultats des différentes études portant sur le sujet sont controversés, certaines ne trouvant pas de modification du taux plasmatique d'adiponectine après un programme de réentraînement [80, 83-84, 89, 91-94] alors que d'autres trouvent une augmentation ou une diminution significative de l'adiponectinémie après réentraînement [72, 81, 85-88, 95-97]. En revanche, la plupart des auteurs s'accordent sur l'absence de corrélation entre les variations du taux plasmatique d'adiponectine et l'amélioration de la sensibilité à l'insuline, permettant de conclure à une relative indépendance de la modification de l'insulinosensibilité sous l'effet de l'exercice physique et les modifications des taux plasmatiques d'adiponectine. Cependant, il faut noter que la grande majorité de ces protocoles de recherche, dont celui que nous présentons ici, étudient les modifications du taux plasmatique global d'adiponectine, sans tenir compte des différents isoformes. Or, il est probable que l'action biologique de l'adiponectine soit plus liée aux taux plasmatiques relatifs de ces différents isoformes qu'à l'adiponectinémie totale. En effet, d'après certaines études récentes chez la souris [98] et chez l'homme [98-99] ce n'est pas le taux plasmatique total d'adiponectine mais plutôt le rapport entre adiponectine de haut poids moléculaire et adiponectine de bas poids moléculaire qui détermine la sensibilité à l'insuline. De rares études [94, 100-101], concernant de petits effectifs, se sont intéressées aux variations de l'adiponectine de haut poids moléculaire après entraînement physique, et ne retrouvent pas de modification du taux plasmatique d'adiponectine de haut poids moléculaire.

La discordance des résultats concernant les variations du taux plasmatique d'adiponectine à l'exercice peut être attribuée aux différences techniques de recueil des prélèvements, la variabilité des programmes de réentraînement et les différences entre les populations étudiées.

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer l'amélioration de la sensibilité à l'insuline après un programme d'exercice physique. Parmi ces hypothèses on retrouve :

l'augmentation de la signalisation intracellulaire de l'insuline [102], l'augmentation de l'expression de la protéine de transport du glucose [103], l'augmentation de l'activité des enzymes de la glycogénogenèse et des hexokinases [104], la diminution du relargage et l'augmentation de la clairance des acides gras libres [105], l'augmentation de la distribution du glucose au muscle et des modifications de la composition musculaire [106].

Christiansen et al. [88] évoque l'hypothèse d'un effet anti-inflammatoire de l'activité physique régulière par l'intermédiaire d'une amélioration de la fonction mitochondriale, permettant une amélioration de l'oxydation des acides gras et une diminution de l'effet délétère synergique des macrophages et des acides gras sur le muscle squelettique. Il est en effet démontré que l'exercice physique permet une diminution du processus inflammatoire dans le muscle squelettique [107-108], probablement par une régulation négative du $TNF\alpha$ dans le muscle squelettique, qui est connu pour induire une insulino-résistance par l'inhibition de la signalisation du récepteur à l'insuline et la régulation négative du GLUT4 [109]. Il est également rapporté que l'exercice physique permet une amélioration de la capacité à oxyder les lipides à l'exercice [90].

D'après Musi et al. [110], l'exercice améliorerait la sensibilité à l'insuline via l'activation de voies impliquant l'AMP kinase. Or, l'adiponectine améliorerait la sensibilité à l'insuline du muscle squelettique via les mêmes voies de signalisation [111]. L'augmentation du taux plasmatique d'adiponectine n'est donc pas nécessaire pour obtenir une amélioration de la sensibilité à l'insuline au cours de l'exercice.

Dans notre population, nous avons également constaté une moins bonne récupération des capacités aérobies chez les patients insulino-résistants, comparativement aux patients sans insulino-résistance. Notre hypothèse concernant ces résultats est que les perturbations du métabolisme du muscle squelettique et les anomalies du métabolisme lipidique présentes chez les patients insulino-résistants, ralentissent l'amélioration des capacités aérobies sous l'effet de l'exercice comparativement aux patients n'ayant pas de trouble métabolique. En effet, le muscle squelettique est l'une des principales cibles de l'insuline. Chez les patients diabétiques de type 2 et chez les obèses, le muscle squelettique contient moins de fibres oxydatives de type I et plus de fibres type II, moins sensibles à l'insuline [112-115]. De plus, l'insulino-résistance est responsable à la fois de perturbations du stockage du glycogène et de l'utilisation du glucose par le muscle squelettique [112, 116-117]. La voie oxydative est également altérée dans les situations de résistance à l'insuline : on observe dans le muscle

squelettique insulino-résistant une activité augmentée de la créatine kinase et une capacité glycolytique également augmentée, ayant pour conséquence une augmentation du métabolisme anaérobie [118]. Chez les sujets obèses, la présence d'une insulino-résistance est corrélée non seulement à l'augmentation de l'activité d'enzymes glycolytiques mais également à la réduction de l'activité d'enzymes oxydatives comme la pyruvate déshydrogénase [118]. On observe également chez les patients insulino-résistants une diminution de la capacité oxydative des lipides [112, 119], mais dont le mécanisme n'est pas clairement établi. L'ensemble de ces éléments (perturbation du stockage et du transport du glucose, diminution du métabolisme aérobie au profit du métabolisme anaérobie au sein du muscle squelettique, faible capacité d'oxydation des acides gras) peuvent expliquer la moins bonne récupération, ou du moins la récupération plus lente des sujets insulino-résistants en terme de capacité aérobie. On peut émettre l'hypothèse que l'activité physique permettrait, chez ces patients, dans un premier temps de corriger les perturbations métaboliques liées à l'insulino-résistance et que la récupération progressive des capacités aérobies ne pourrait se faire de manière efficace qu'une fois ces perturbations corrigées, ce qui pose la question de l'intérêt d'une prise en charge prolongée chez les patients insulino-résistants.

3. LIMITES

Notre étude concerne des patients ayant une obésité viscérale et des douleurs chroniques (condition imposée par le type de recrutement du service), et on peut se demander si la présence de douleurs chroniques est un biais de recrutement, si les patients obèses ayant des douleurs chroniques ont ou non le même profil biologique initial et évolutif sous l'effet de l'exercice physique que l'ensemble de la population obèse. D'autre part, les patients recrutés sont majoritairement en surpoids ou avec une obésité de type I, peu de nos patients ont un indice de masse corporelle supérieur à 35 kg/m^2 , ne permettant pas de généraliser nos résultats à l'ensemble de la population obèse mais plutôt aux patients en surpoids ou obèses de type I.

Toutefois, l'évolution des taux de leptine n'était pas différente entre les groupes de patients : la diminution des taux de leptine semble donc indépendante du type de douleur et de la présence ou non d'une obésité. Nos patients conservaient pour cette adipokine une capacité de réponse à l'effort conservée.

Notre étude présente également des limites techniques. Comme évoqué précédemment, nous avons dosé l'adiponectine totale sans tenir compte des différents isoformes et de leur

proportion relative. D'autre part, notre méthode de détermination de la sensibilité à l'insuline (calcul du score de HOMA) est supérieure à l'analyse de l'insulinémie isolément, mais n'est pas une technique de référence, et notamment est inférieure à l'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse et au clamp euglycémique hyperinsulinémique [120].

Enfin, notre étude s'intéresse à l'effet de l'entraînement physique immédiatement après le protocole de réentraînement, mais n'informe pas sur la persistance ou non des effets bénéfiques sur la leptinémie et l'insulinorésistance à long terme, et en fonction de la poursuite ou non d'une activité physique régulière.

4. RECOMMANDATIONS

Notre étude confirme donc qu'un programme intensif de quatre semaines améliore l'état métabolique de patients obèses en parallèle à la récupération du métabolisme oxydatif. Il nous semble licite à la lumière de ces informations, de proposer des programmes de réentraînement à l'effort chez les patients ayant une obésité viscérale, dans le but de diminuer la résistance à la leptine et à l'insuline, et donc de diminuer les facteurs de risque cardio-vasculaire chez ces patients.

CONCLUSION

Notre protocole de réentraînement à l'effort entraîne une diminution de la leptinémie, de l'adiponectinémie et de l'insulinorésistance dans l'ensemble de la population, sans qu'on observe de différence de variation de ces paramètres en fonction de la présence d'une obésité viscérale. Ces modifications biologiques peuvent être attribuées, au moins pour partie, à l'exercice physique indépendamment de la perte de poids, puisque nous avons observé que les variations de ces paramètres biologiques ne sont pas corrélées aux variations pondérales au terme du réentraînement. Nous avons également observé que les patients ayant une insulinorésistance ont une moins bonne récupération en terme de capacité aérobie, ce qui pose la question de la nécessité d'une prise en charge réadaptative prolongée chez ces patients.

Il nous semble nécessaire que cette étude soit complétée par des travaux portant sur l'effet à long terme de l'exercice physique, à distance du protocole de réentraînement, et en fonction de l'observance des patients à la poursuite de l'activité physique conseillée, de 3 à 5 heures par semaine.

TABLEAUX

Tableau I : Principales complications de l'obésité [4]

Principales complications des obésités

Cardiovasculaires	Hypertension artérielle ^a Insuffisance coronarienne ^a , accidents vasculaires cérébraux ^a Insuffisance cardiaque Thromboses veineuses profondes, embolies pulmonaires
Respiratoires	Dyspnée, syndrome restrictif Syndrome d'apnée du sommeil Hypoventilation alvéolaire Asthme
Appareil locomoteur	Gonarthrose, coxarthrose, lombalgies
Digestives	Hernie hiatale, lithiase biliaire, reflux gastro-oesophagien Stéatose hépatique, NASH (non alcoholic steato- hepatitis)
Cancers	Homme : prostate, colon Femme : sein, ovaire, endomètre, col
Métaboliques- endocriniennes	Insulinorésistance ^a , diabète de type 2 ^a Hypertriglycémie ^a , hypo-HDLémie ^a Hyperuricémie ^a , goutte Dysovulation, syndrome des ovaires polykystiques Hypogonadisme (homme, obésité massive)

Cutanées	Mycose des plis, lymphoedème
Rénales	Protéinurie, hyalinose segmentaire et focale
Urologiques	Incontinence urinaire
Risque opératoire	
Autres	Hypertension intracrânienne, complications obstétricales

^aLié(e)s à l'adiposité abdominale

Tableau II : Facteurs de régulation de la leptine [6]

Facteurs stimulant la production de leptine	Prise alimentaire Insuline Glucocorticoïdes Hormone de croissance (court terme) Triglycérides Endotoxines, TNF, Interleukine 1 Altération de la fonction rénale.
Facteurs diminuant la production de leptine	Jeûne Exercice physique Froid NPY Glucagon Androgènes Hormone de croissance (long terme) Catécholamines Acides gras libres Acides cétoniques

Tableau III : Caractéristiques des patients à l'inclusion

	Groupe "obèse"	Groupe témoin	p
n	103	30	
Age (ans)	44.1 ± 7.9	40.2 ± 9.1	0.002
Durée de l'arrêt de travail (mois)	13.5 ± 11.4	8.5 ± 5.6	0.02
Taille (m)	1.68 ± 0.04	1.7 ± 0.1	NS
IMC (kg/m²)	30.6 ± 4.8	22.8 ± 3.8	0.0001
Prise de poids au cours de l'arrêt de travail	6.58 ± 7.8	0.17 ± 7.1	0.0001

Tableau IV : Groupe « obèse », répartition par type d'obésité

	Surpoids	Obésité de type I	Obésité de type II	Obésité de type III
n	54	33	9	7
Sexe (H/F)	18/38	19/14	2/7	2/5
TMS	14	11	4	3
LC	27	15	3	2
SDM	13	7	2	2

Tableau V : Comparaison des taux plasmatiques de leptine, adiponectine et insuline à l'entrée dans le service en fonction de la présence d'une obésité viscérale

	Groupe « obèse » n = 103	Groupe témoin n = 30	p
Leptine (ng/mL)	22.4 ± 16.1	7.4 ± 5.2	0.0001
Adiponectine (µg/mL)	9.5 ± 5.1	10.3 ± 6.8	NS
Insuline (pmol/L)	64.9 ± 44	45.8 ± 28.8	0.03
Score de HOMA	2.1 ± 1.56	1.53 ± 1.10	NS

Tableau VI : Profil des adipokines et de l'insuline lors de l'évaluation initiale, comparaison selon les sexes.

	Hommes		Femmes	
	Obèses	Témoins	Obèses	Témoins
	(n = 39)	(n = 18)	(n = 64)	(n = 12)
Leptine (ng/mL)	11.6 ± 7.4*	5.1 ± 2.8°	28.9 ± 16.4	10.9 ± 6.1
Adiponectine (µg/mL)	7.1 ± 2.9*	7.1 ± 2.5°°	10.9 ± 5.5	15.2 ± 8.3
Insuline (pmol/L)	66.9 ± 38.2	54.4 ± 32.3°°°	63.7 ± 47.3	32.1 ± 15.8

Différence statistiquement significative entre les sexes dans le groupe "obese" (*) p = 0.0001

Différence statistiquement significative entre les sexes dans le groupe "témoin" (°) p = 0.02 ; (°°) p = 0.0005 ; (°°°) p = 0.04.

Tableau VII : Variations des paramètres biologiques : comparaison groupe obèse/groupe témoin

	Groupe « obèse »	Groupe témoin	p
Δ leptine	- 5.51 ± 11.5	- 1.57 ± 2.8	0.03
Δ adiponectine	- 1.57 ± 3.32	- 2.65 ± 3.26	NS
Δ insuline	- 12.3 ± 28.4	- 12.6 ± 28.7	NS
Δ score de HOMA	- 0.51 ± 1.08	- 0.5 ± 1.08	NS
Δ cholestérol total	- 0.13 ± 0.29	- 0.13 ± 0.32	NS
Δ triglycérides	- 0.1 ± 0.8	- 0.34 ± 1.64	NS
Δ HDL cholestérol	- 0.05 ± 0.07	- 0.02 ± 0.08	NS
Δ LDL cholestérol	- 0.05 ± 0.27	- 0.04 ± 0.22	NS

Tableau VIII : Variations des paramètres cliniques: comparaison groupe obèse/groupe témoin

	Groupe « obèse »	Groupe témoin	p
Δ IMC	- 0.52 ± 0.77	- 0.04 ± 0.54	0.04
Δ périmètre abdominal	- 4.4 ± 3.5	- 0.7 ± 2.5	0.0001

Tableau IX : Analyse du profil des adipokines et de l'insulinémie à l'entrée, en fonction du type d'obésité : groupe « obèse »

	Surpoids (n=54)	Type I (n = 33)	Type II (n = 9)	Type III (n = 7)
Leptine (ng/mL)	19.3 ± 13.1	18.8 ± 13.3	33.8 ± 14.2	48.2 ± 23.6
Adiponectine (µg/mL)	11.2 ± 5.8	7.4 ± 2.6	7.8 ± 4.5	8.4 ± 4.3
Insuline (pmol/L)	55.5 ± 46.4	64.1 ± 29.3	84.7 ± 40.2	115.8 ± 50.2
Score de HOMA	1.68 ± 1.56	2.1 ± 1.2	3.1 ± 1.3	3.4 ± 2.6
Insulinorésistance (score de HOMA > 2.4)	5/46 (10.6%)	11/27 (40.7%)	6/8 (75%)	4/6 (66,7%)

Tableau X : Analyse du profil des adipokines après quatre semaines de réadaptation, en fonction du type d'obésité et par rapport au groupe contrôle

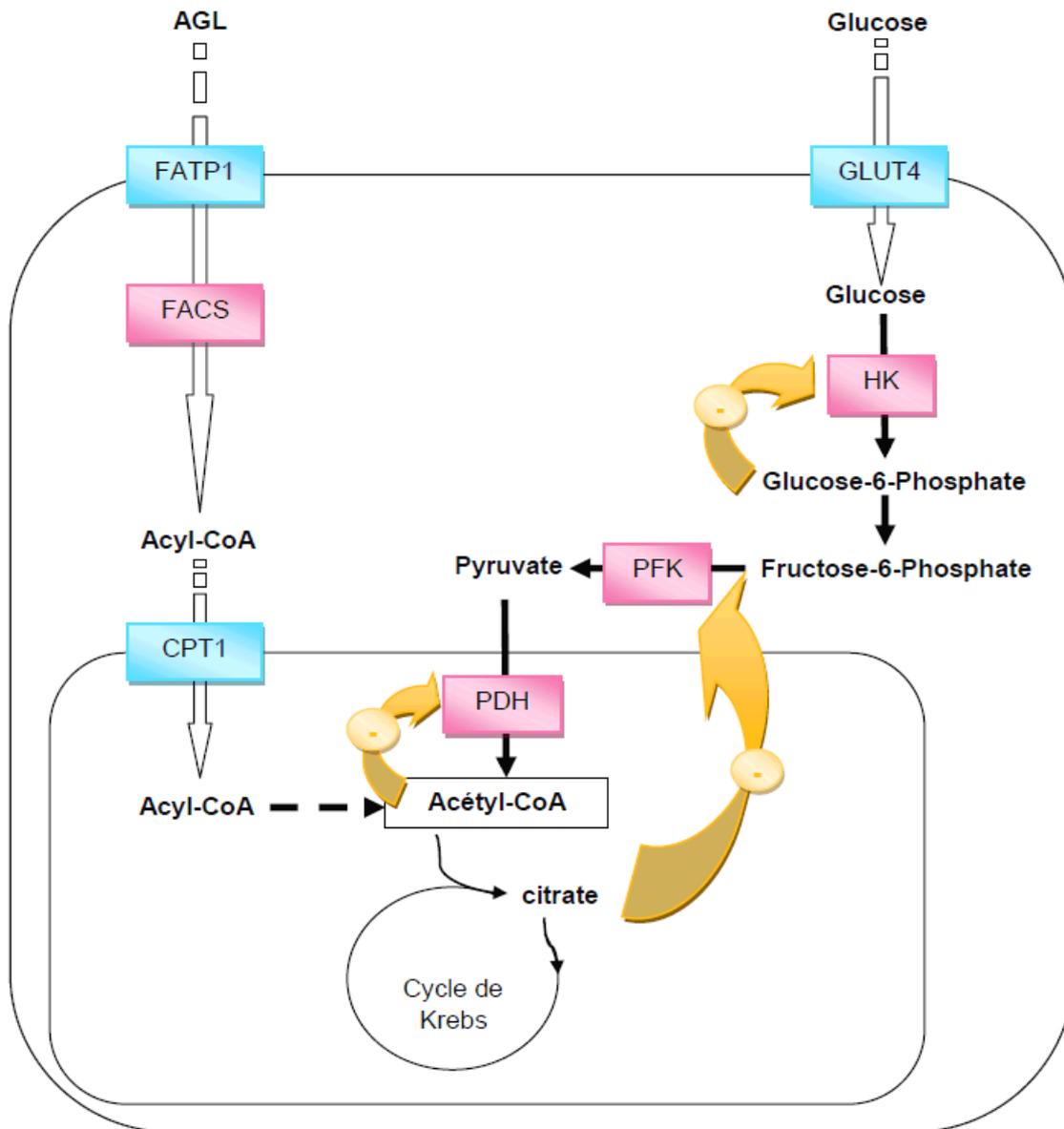
	Témoins (n = 25)	Surpoids (n = 46)	Type I (n = 27)	Type II (n = 7)	Type III (n = 6)
Leptine (ng/mL)	5.8 ± 4.5	13.9 ± 13.4	13.2 ± 9.4	33.5 ± 26.9	25.6 ± 10.6
Adiponectine (µg/mL)	7.6 ± 5.5	9.9 ± 7.5	6.1 ± 2.3	7 ± 3.3	7.6 ± 3.1

Tableau XI : Analyse de l'insulinémie après quatre semaines de réadaptation, en fonction du type d'obésité et par rapport au groupe contrôle

	Témoins (n = 25)	Surpoids (n = 38)	Type I (n = 21)	Type II (n = 7)	Type III (n = 6)
Insuline (pmol/L)	30.2 ± 11.9	38.6 ± 17.1	54.5 ± 29.4	75.5 ± 27.2	86.6 ± 22.8
Score de HOMA	0.96 ± 0.42	1.22 ± 0.58	1.65 ± 1.17	2.52 ± 0.94	1.99 ± 1.52
Insulinorésistance	0/25 (0%)	1/38 (2.5%)	3/21 (14.3%)	4/6 (66.7%)	3/6 (50%)

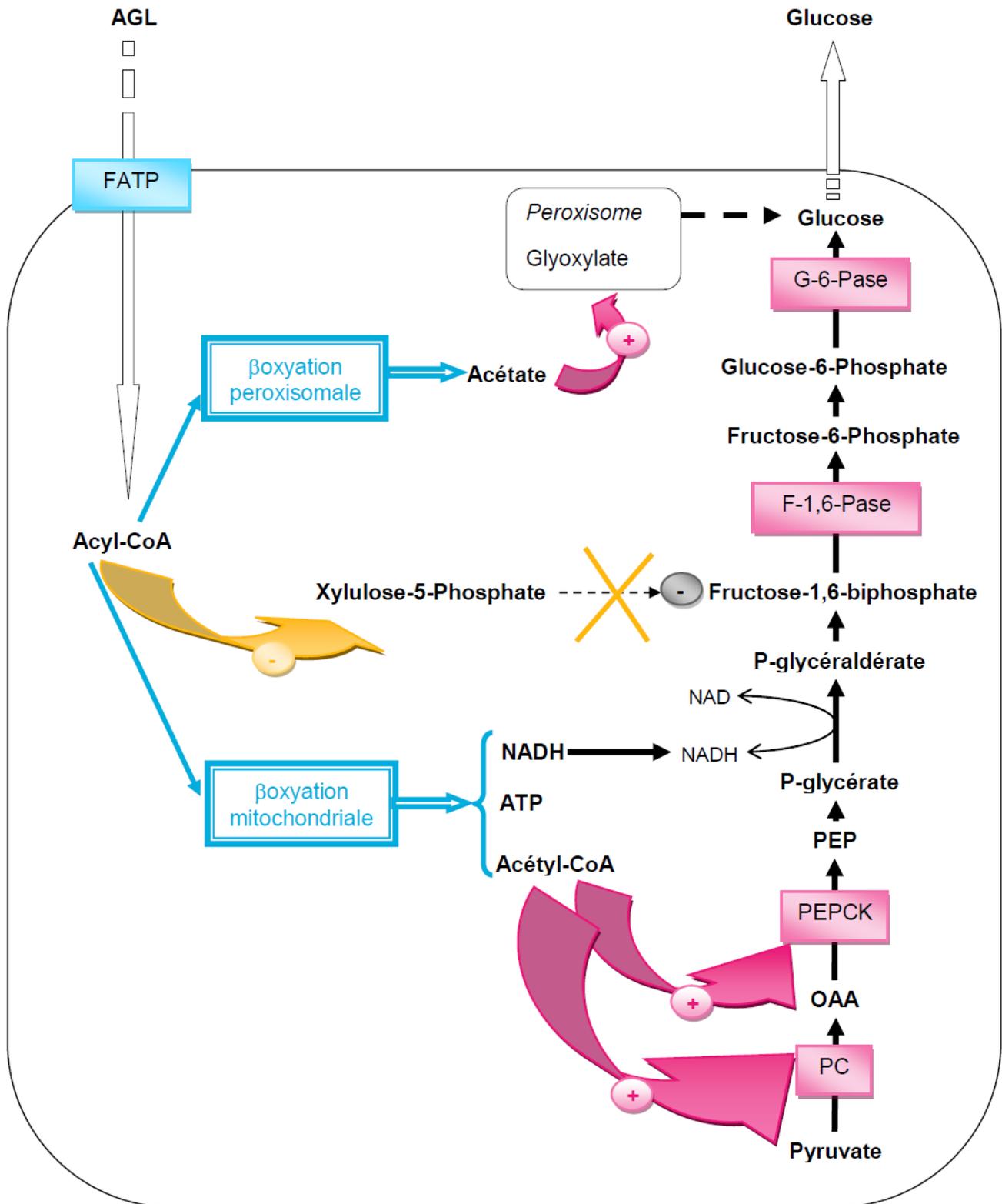
FIGURES

Figure 1 : Le cycle de Randle [13]



L'oxydation des acides gras induit la formation d'acétyl-CoA (inhibiteur de la PDH), et de citrate (inhibiteur de la PFK). Une accumulation de G6P se produit, provoquant l'inhibition de l'activité HK et finalement le blocage de l'entrée du glucose dans la cellule. HK : hexokinase, PFK : phosphofructokinase, PDH : pyruvate déshydrogénase, FATP1 : fatty acid transport protein 1, FACS : fatty acyl-CoA synthase, CPT1 : carnitine palmitoyl transferase 1, GLUT4 : glucose transporter 4.

Figure 2 : Régulation de la néoglucogénèse par les acides gras libres [13]



G6Pase : glucose-6-phosphatase, F-1,6-Pase : fructose-1,6-biphosphatase, PC : pyruvate carboxylase, PEPCK : phosphoenol pyruvate carboxykinase, OAA : oxaloacétate, PEP : phosphoenolpyruvate, FATP : fatty acid protein, AGL : acides gras libres.

Figure 3 :

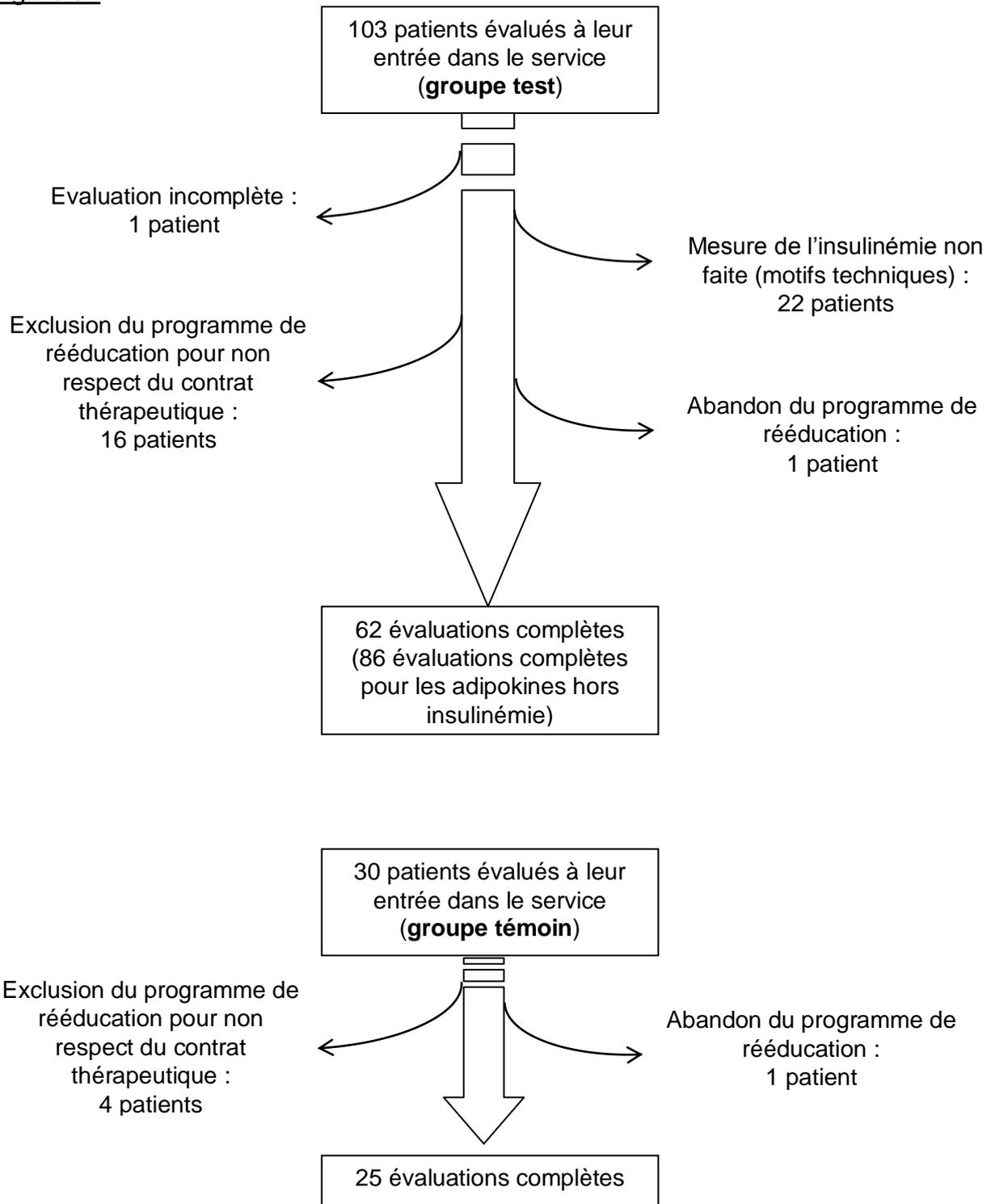


Figure 4 : Evolution des taux plasmatiques d'adipokines, de l'insulinémie et du score de HOMA après quatre semaines de réadaptation : population totale

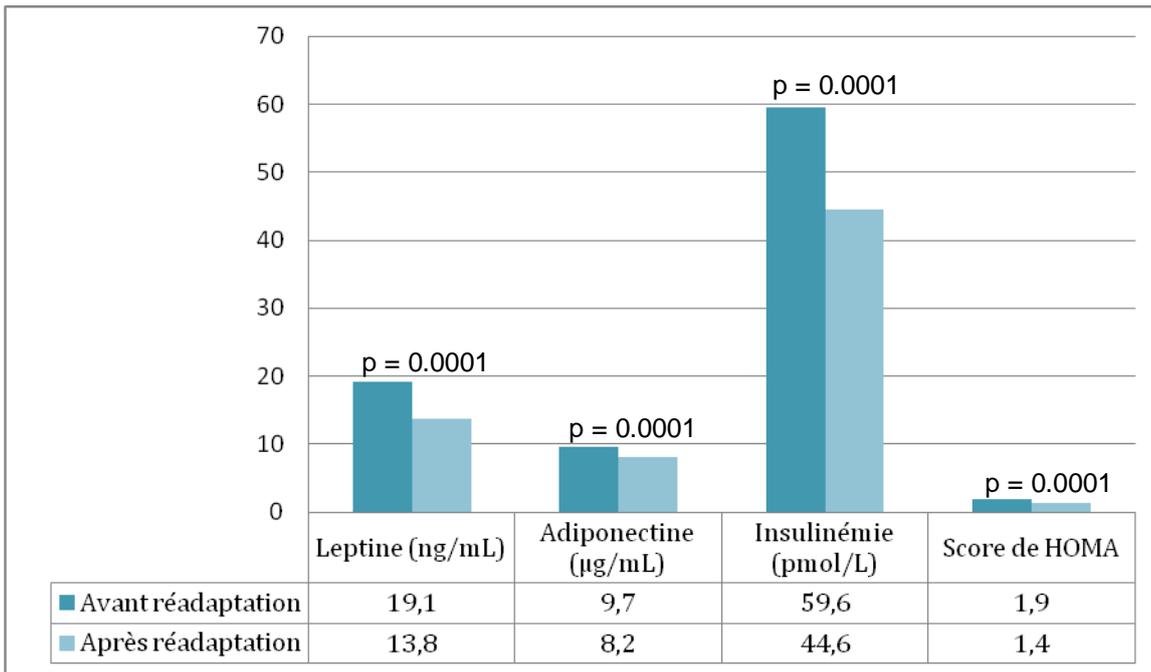


Figure 5 : Evolution du profil lipidique après quatre semaines de réadaptation : population totale

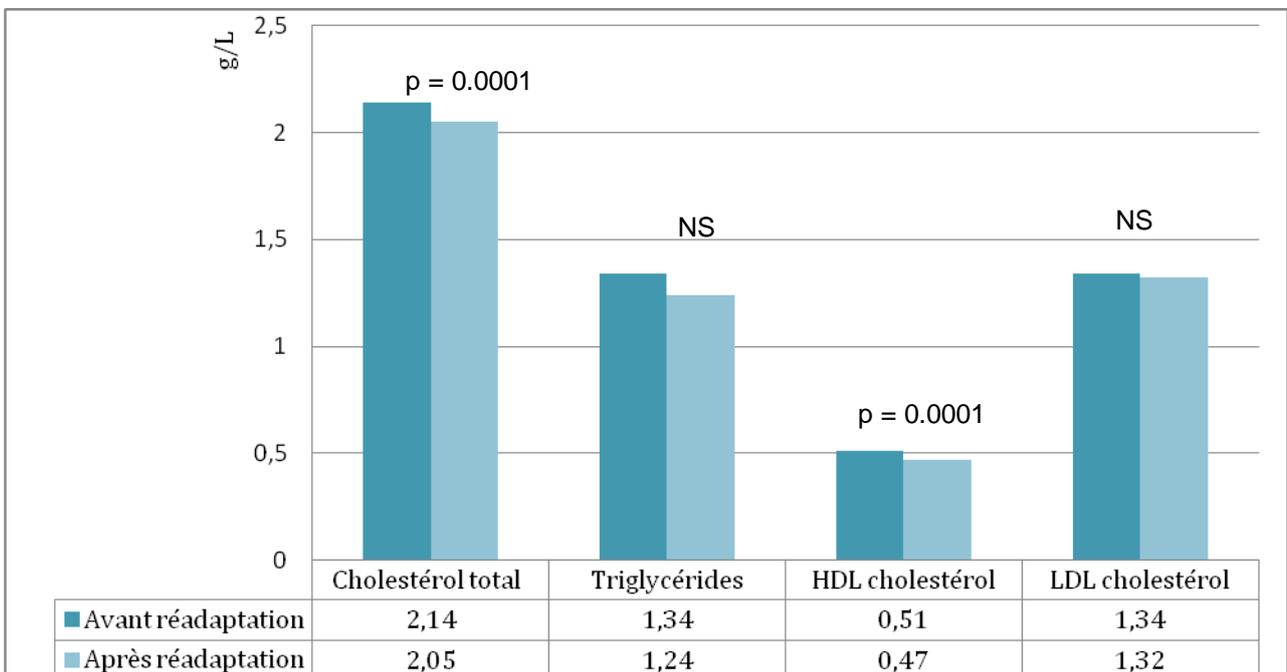


Figure 6 : Evolution des paramètres cliniques de l'obésité : population totale

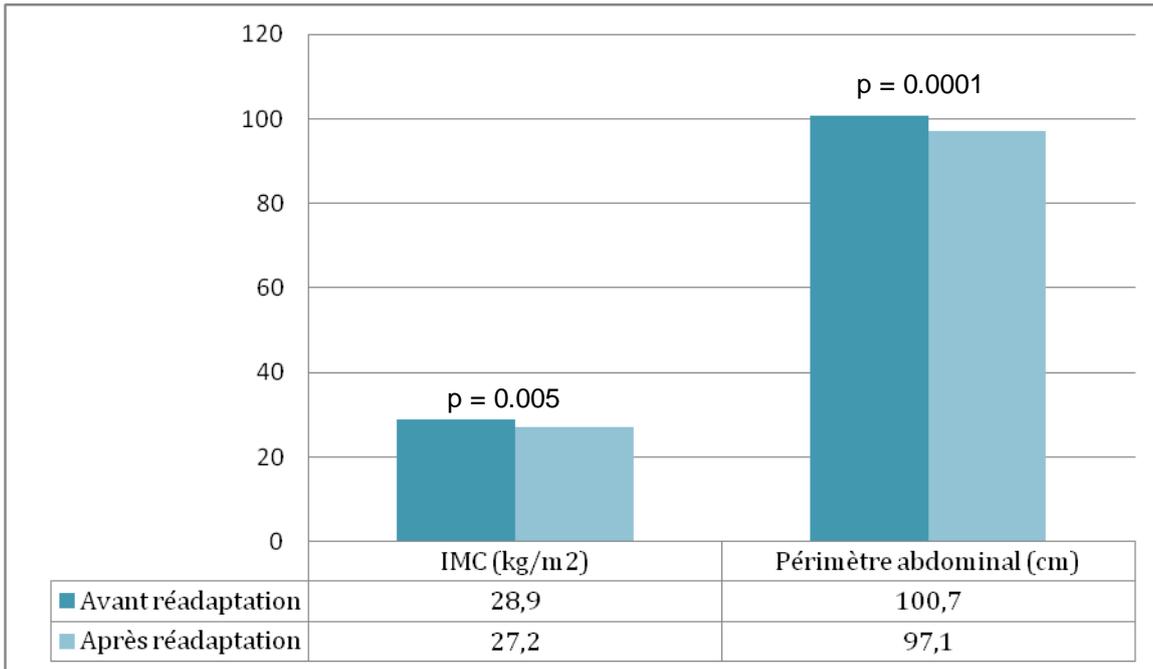
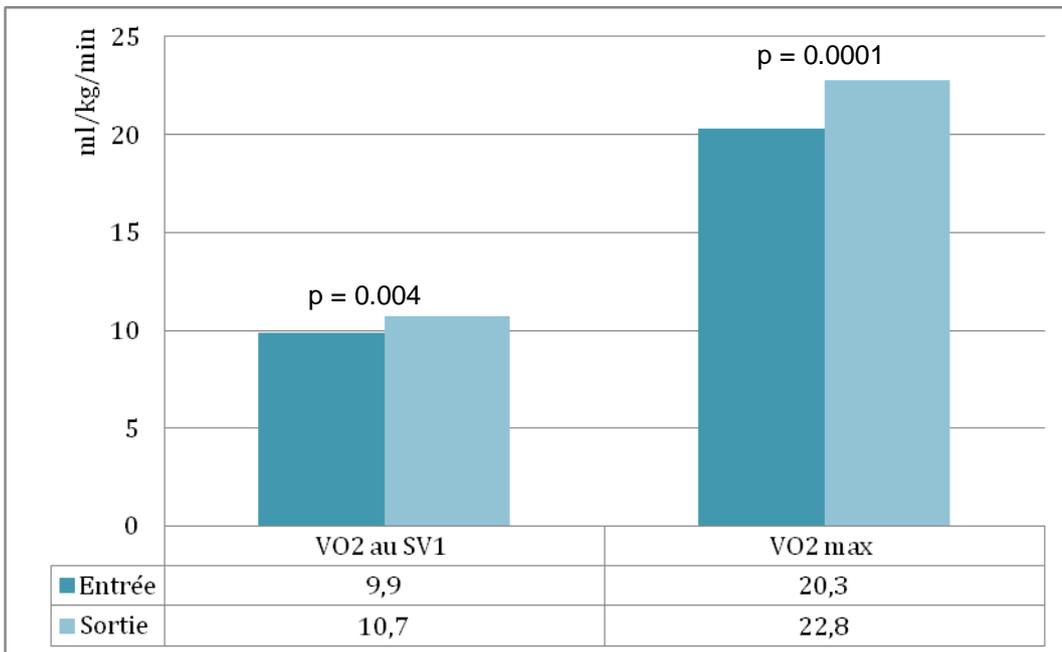


Figure 7 : Evolution des capacités aérobie après quatre semaines de réadaptation : population totale



BIBLIOGRAPHIE

1. de Saint Pol T. Obésité et milieux sociaux en France : les inégalités augmentent. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* n°20 – 13 mai 2008
2. Pischon T, Boeing H, Hoffman K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008; 359:2105-20
3. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults : collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373:1083-96
4. Ciangura C, Poitou-Bernert C. Complications des obésités. EMC (Elsevier-Masson SAS, Paris) *Endocrinologie-Nutrition* 2011 ; 10-506-E-10
5. Lafontan M. Activités métaboliques et sécrétoires des adipocytes. *Pathologie Biologie* 2003; 51:238-40
6. Baudin. La leptine. Description, rôle physiologique. Utilité diagnostique et thérapeutique. *Revue de l'ACOMEN* 2000; 6(1):28-32
7. Fève B, Bastard JP, Vidal H. Les relations entre obésité, inflammation et insulino-résistance : acquisitions récentes. *C.R. Biologies* 2006; (329):587-97
8. Clément K, Vignes S. Inflammation, adipokines et obésité. *Rev Med Interne* 2009; 30:824-32.
9. Antuna-Puente B, Fève B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines : the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab* 2008; 34:2-11
10. Gil-Campos M, Canete R, Gil A. Adiponectin : the missing link in insulin resistance and obesity. *Clin Nutr* 2004; 23:963-974
11. Guerre-Millo M. Adiponectin : an update. *Diabetes Metab* 2008; 34:12-18
12. Aprahamian TR, Sam F. Adiponectin in Cardiovascular Inflammation and Obesity. *Int J Inflamm* 2011; 2011:376909
13. Magnan C. Lipotoxicité et insulino-résistance. *Nutrition clinique et métabolisme* 2006; 20:108-13
14. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963; 1:785-9
15. Shulman GI. Unraveling the cellular mechanism of insulin resistance in humans : new insights from magnetic resonance spectroscopy. *Physiology* (Bethesda) 2004; 19:183-90
16. Krebs M, Roden M. Molecular mechanisms of lipid-induced insulin resistance in muscle, liver and vasculature. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7:621-32
17. Schinner S, Scherbaum WA, Bornstein SR, Barthel A. Molecular mechanisms of insulin resistance. *Diabet Med* 2005; 22:674-82

18. Yki-Jarvinen H. Fat in the liver and insulin resistance. *Ann Med* 2005; 37:347-56
19. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froguel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Kimura S, Nagai R, Kahn BB, Kadowaki T. Adiponectin stimulate glucose utilization and fatty-acid oxydation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002; 8:1288-95
20. Rannou F. Obésité et gonarthrose. *Ann Med Phys Read* 2007; 50:667-68
21. Scotece M, Conde J, Gomez R, Lago F, Gomez-Reino JJ, Gualillo O. Beyond fat mass : exploring the role of adipokines in rheumatic disease. *Scientific World Journal* 2011 ; 11:1932-47
22. Pottie Gegout P, Francin PJ, Mainard D, Presle N. Les adipokines dans l'arthrose : amies ou ennemies pour l'homéostasie du cartilage ? *Rev Rhum Ed Fr* 2008 ; 75:939-41
23. Dumond H, Presle N, Terlain B et al. Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48(2):404-9
24. Otero M, Lago R, Reino JJ, Gualillo O. Signalling pathways involved in nitric oxide synthase type II activation in chondrocytes : synergistic effect of leptin with interleukin-1. *Arthritis Res Ther* 2005; 8(3):R581-91
25. Otero M, Lago R, Gomez R, Gomez-Reino JJ, Gualillo O. Phosphatidylinositol 3-kinase, MEK-1 et p38 mediate leptin/interferon-gamma synergistic NOS type II induction in chondrocytes. *Life Sci* 2007; 81(19-20):1452-60
26. Koskinen A, Vuolteenaho K, Nieminen R, Miolanan E. Leptin enhances MMP-1, MMP-3 and MMP-13 production in human osteoarthritic cartilage and correlates with MMP-1 and MMP-3 in synovial fluid from OA patients. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29(1): 57-64
27. Gomez R, Scotece M, Conde J, Gomez-Reino JJ, Lago F, Gualillo O. Adiponectin and leptin increase IL-8 production in human chondrocytes. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:2052-54
28. Lauberg TB, Frystyk J, Ellingsen T et al. Plasma adiponectin in patients with active, early and chronic rheumatoid arthritis who are steroid- and disease-modifying antirheumatic drug-naive compared with patients with osteoarthritis and controls. *J Rheumatol* 2009; 36(9):1885-91
29. Filkova M, Liskova M, Hueljova H et al. Increased serum adiponectin levels in female patients with erosive compared with non erosive osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(2):295-6
30. Conde J, Scotece M, Gomez R, Lopez V, Gomez-reino JJ, Gualillo O. Adipokines and Osteoarthritis : Novel molecules involved in the pathogenesis and progression of disease. *Arthritis* 2011; 2011:203901
31. Chen TH, Hsieh S, Chang CP, Chou DT, Tsai H. Evidence of a protective role of adiponectin in osteoarthritis. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1762(8):711-8
32. Uchida K, Urabe K, Naruse K, Ogawa Z, Mabuchi K, Itoman M. Hyperlipidemia and hyperinsulinemia in the spontaneous arthritis model STR/Ort. *Exp Anim* 2009; 58(2):181-7

33. Honsawek S, Chayanupatkul M. Correlation of plasma and synovial fluid adiponectin with knee osteoarthritis severity. *Arch Med Res* 2010; 41(8):593-598.
34. Klein-Wieringa IR, Kloppenburg M, Bastiaansen-Jenniskens YM. The infrapatellar fat pad of patients with osteoarthritis has an inflammatory phenotype. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(5):851-7.
35. Ushiyama T, Chano T, Inoue K, Matsusue Y. Cytokine production in the infrapatellar fat pad : another source of cytokines in knee synovial fluids. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(2):108-12
36. Persson J, Lindberg K, Gustafsson TP, Ericksson P, Paulsson-Berne G, Lundman P Low plasma adiponectin concentration is associated with myocardial infarction in young individuals. *J Intern Med* 2011; 269(4):468
37. Adamczak M, Wiecek A, Funahashi T, Chudek J, Kokot F, Matsuzawa Y. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16(1):72-5
38. Nakamura Y, Shimada K, ; Fukuda D et al. Implications of plasma concentrations of adiponectin in patients with coronary artery disease. *Heart* 2004; 90(5):528-33
39. Summer R, Little FF, Ouchi N et al. Alveolar macrophage activation and an emphysema-like phenotype in adiponectin-deficient mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008; 294(6): L1035-42
40. Weng M, Raher MJ, Leyton P et al. Adiponectin decreases pulmonary arterial remodeling in mouse models of pulmonary hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011; 45(2):340-7
41. Walkey AJ, Rice TW, Konter J et al. Plasma adiponectin and mortality in critically ill subjects with acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2010; 38(12):2329-34
42. Devaraj S, Torok N. Leptin : The missing link between obesity and heart disease? *Atherosclerosis* 2011; 217:322-3
43. Singh P, Peterson TE, Sert-Kuniyoshi FH, Somers VK. Leptin upregulates caveolin-1 expression : implications for the development of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2011; 217:499-502
44. Ku IA, Farzaneh-Far R, Vittinghoff E, Zhang MH, Na B, Whooley MA. Association of low leptin with cardiovascular events and mortality in patients with stable coronary artery disease : The Heart and Soul Study. *Atherosclerosis* 2011; 217:503-8
45. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, et al. Leptin and coronary heart disease : prospective study and systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:167-75
46. Lembo G, Vecchione C, Fratta L, et al. Leptin induces direct vasodilatation through distinct endothelial mechanisms. *Diabetes* 2009; 49:293-297
47. Wolk R, Deb A, Caplice NM, Somers VK . Leptin receptor and functional effects of leptin in human endothelial progenitor cells. *Atherosclerosis* 2005; 183:131-9
48. Smith CC, Mocanu MM ; Davidson SM, et al. Leptin, the obesity-associated hormone, exhibits direct cardioprotective effects. *Br J Pharmacol* 2006; 149:5-13

49. Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, Mantzoros CS. Narrative review : the role of leptin in human physiology : emerging clinical applications. *Ann Intern Med* 2010; 152:93-100
50. Wolk R, Berger P, Lennon RJ, et al. Plasma leptin and prognosis in patients with established coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1819-24
51. Ghroubi S, Elleuch H, Chikh T, Kaffel N, Abid M, Elleuch MH. Physical training combined with dietary measures in the treatment of adult obesity. A comparison of two protocols. *Ann Phys Rehab Med* 2009; 52:394-413
52. Garrow JS, Summerbell C. Meta analyse of the effect of exercise on the composition of weight loss. *Int J Obesity* 1994; 18:516-7
53. Groubhi S, Elleuch H, Chikh T, Kaffel N, Abid M, Elleuch MH. Physical training combined with dietary measures in the treatment of adult obesity. A comparison of two protocols. *Ann Phys Rehab Med* 2009; 52:394-413
54. Fagard RH. Physical activity in the prevention and treatment of hypertension in the obese. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31:S624-30
55. Kelley GA, Kelley KA, Tran ZV. Aerobic exercise and resting blood pressure: a meta-analytic review of randomized, controlled trials. *Prev Cardiol* 2001; 4:73-80
56. Kelley GA, Kelley KS, Tran ZV. Aerobic exercise, lipids and lipoproteins in overweight and obese adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes* 2005; 29:881-93
57. Maciejewski ML, Patrick DL, Williamson DF. A structured review of randomized controlled trials of weight loss showed little improvement in health-related quality of life. *J Clin Epidem* 2005; 58:568-78
58. Katzmarzyk PT, Lear SA. Physical activity for obese individual: a systematic review of effects on chronic disease risk factors. *Obesity* 2011; 13:95-105
59. Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity : the evidence. *Can Med Assoc J* 2006; 174:801-9
60. Bonora E, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F, Zenari L, Saggiani F, Poli M, Raffaelli A, Cacciatori V, Santi L, Targher G, Bonadonna R, Muggeo M. HOMA-estimated Insulin Resistance is an independant predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2002; 25(7):1135-41
61. Gomez-Merino D, Chennaoui M, Guezennec CY. Leptine et exercice physique. *Science et sports* 2004; 19:8-18
62. Leal-Cerro A, Garcia-Luna PP, Astorga R, Parejo J, Peino R, Dieguez C, et al. Serum leptin levels in male marathon athletes before and after marathon run. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2376-9
63. Tuominen JA, Ebeling P, Heiman ML, Stephens T, Koivisto VA. Leptin and thermogenesis in humans. *Acta Physiol Scand* 1997; 160:83-7

64. Eissig DA, Alderson NL, Ferguson MA, Bartoli WP, Durstine JL. Delayed effects of exercise on plasma leptin concentration. *Metabolism* 2000; 49:395-9
65. Kraemer RR, Kraemer GR, Acevedo EO, Hebert EP, Temple E, Bates M, et al. Effects of aerobic exercise on leptin levels in obese females. *Eur J Appl Physiol* 1999; 80:154-8
66. Halle M, Berg A, Garwers U, Grathwohl D, Knisel W, Keul J. Concurrent reductions of serum leptin and lipids during weight loss in response to stress. *Endocrinology* 1997; 138:3859-63
67. Ishii T, Yamakita T, Yamagami K, Yamamoto T, Miyamoto M, Kawasaki K, et al. Effects of exercise training on serum leptin levels in type 2 diabetic patients. *Metabolism* 2001; 50:1136-40
68. De Luis DA, Aller R, Izaola O, Gonzalez Sagrado M, Conde R, Perez Castrillon JL. Effects of lifestyle modification on adipocytokine levels in obese patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008; 12(1):33-9
69. Corpeleijn E, Feskens EJM, Jansen EHJM, Mensink M, Saris WHM, Blaak EE. Lifestyle intervention and adipokine levels in subjects at high risk for type 2 diabetes – the SLIM study. *Diabetes care* 2007; 30(12):3125-7
70. Kondo T, Kobayashi I, Murakami M. Effect of exercise on circulating adipokine levels in obese young women. *Endocr J* 2006; 53(2):189-95
71. Ibanez J, Izquierdo M, Martinez-Labari C, Ortega F, Grijalba A, Forga L, Idoate F, Garcia-Unciti M, Fernandez-Real JM, Gorostiaga EM. Resistance training improves cardiovascular risk factors in obese women despite a significant decrease in serum adiponectin levels. *Obesity* 2010 ; 18(3):535-41
72. Kondo T, Kobayashi I, Murakami M. Effect of exercise on circulating adipokine levels in obese young women. *Endocrine J* 2006; 53(2):189-195
73. Reseland JE, Anderssen SA, Solvoll K, Hjermann I, Urdall P, Holme I. Effects of a long-term changes in diet and exercise on plasma leptin concentrations. *Am J Clin Nutr* 2001; 73:240-5
74. Hickey MS, Houmard JA, Considine RV, Tyndall GL, Midgette JB, Gavigan KE, et al. Gender-dependent effects of exercise training on serum leptin level in humans. *Am J Physiol* 1997; 272 (4 Pt1):E562-6
75. Pasman WJ, Westerterp-Plantenga MS, Saris WHM. The effect of exercise on leptin levels in obese males. *Am J Physiol (Endocrinol Metab)* 1998; 274:E280-6
76. Okazaki T, Himeno E, Nanri H, Ogata H, Ikeda M. Effects of mild aerobic exercise and a mild hypocaloric diet on plasma leptin in sedentary women. *Clin Exp Pharm Physiol* 1999; 26(5-6):415-20
77. Mantzoros CS, Qu D, Frederich RC, Susulic VS, Lowell BB, Maratos-Flier E, et al. Activation of β_3 adrenergic receptors suppresses leptin expression and mediates a leptin-independent inhibition of food intake in mice. *Diabetes* 1996; 45:909-14

78. Gettys TW, Harkness PJ, Watson PM. The beta3-adrenergic receptor inhibits insulin-stimulated leptin secretion from rat adipocytes. *Endocrinology* 1996;137:4054-7
79. Gomez-Merino D, Chennaoui M, Drogou C, Bonneau D, Guezennec CY. Decrease in serum leptin after prolonged physical activity in men. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34(10):1594-9
80. Boudou P, Sobngwi E, Mauvais-Jarvis F, Vexiau P, Gautier JF. Absence of exercise-induced variations in adiponectin levels despite decreased abdominal adiposity and improved insulin sensitivity in type 2 diabetic men. *Eur J Endocrinol* 2003; 149(5):421-4
81. Diet/exercise versus pioglitazone : effects of insulin sensitization with decreasing or increasing fat mass on adipokines and inflammatory markers. Shadid S, Stehouwer C, Jensen M. *J Clin Endoc Metab* 2006; 91(9):3418-3425
82. Abmadizad S, Haghghi AH, Hamedinia MR. Effect of resistance versus endurance training on serum adiponectin and insulin resistance index. *Eur J Endocr* 2007; 157:625-31
83. Marcell TJ, McAuley KA, Traustadottir T, Reaven PD. Exercise training is not associated with improved levels of C-reactive protein or adiponectin. *Metabolism : Clinical and Experimental* 2005; 54:533-41
84. Hulver MW, Zheng D, Tanner CJ, Houmard JA, Kraus WE, Slentz CA, Sinha MK, Pories WJ, Mac Donald KG, Dohm GL. Adiponectin is not altered with exercise training despite enhanced insulin action. *Am J Physiol Endocr Metab* 2002; 283:E861-5
85. Kriketos AD, Gan SK, Poynten AM, Furler SM, Chisholm DJ, Campbell LV. Exercise increase adiponectin levels and insulin sensitivity in humans. *Diabetes Care* 2004; 27:629-30
86. Yatagai T, Nishida Y, Nagasaka S, Nakamura T, Tokuyama K, Shindo M, Tanaka H, Ishibashi S. Relationship between exercise training-induced increase in insulin sensitivity and adiponectinemia in healthy men. *Endocr J* 2003; 50:233-8
87. Lim S, Choi S, Jeong IK, Kim JH, Moon MK, Park KS, Lee HK, Kim YB, Jang HC. Insulin-sensitizing effects of exercise on adiponectin and Retino-Binding Protein-4 concentrations in young and middle-aged women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(6):2263-8
88. Christiansen T, Paulsen SK, Bruun JM, Pedersen SB, Richelsen B. Exercise training versus diet-induced weight-loss on metabolic risk factors and inflammatory markers in obese subjects : a 12-week randomized intervention study. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 298(4):E824-31
89. Friedenreich CM, Neilson HK, Woolcott CG, McTiernan A, Wang Q, Ballard-Barbash R, Jones CA, Sranczyk FZ, Brant RF, Yasui Y, Irwin ML, Campbell KL, Mc Neely ML, Karvinen KH, Koumeya KS. Changes in insulin resistance indicators, IGFs, and adipokines in a year-long trial of aerobic exercise in post menopausal women. *Endoc Rel Cancer* 2011; 18:357-69
90. Dumortier M, Brandou F, Perez-Martin A, Fedou C, Mercier J, Brun JF. Low intensity endurance exercise targeted for lipid oxidation improves body composition and insulin sensitivity in patients with the metabolic syndrome. *Diabetes Metab* 2003; 29:509-518

91. Yokoyama H, Emoto M, Araki T, Fujiwara S, Motoyama K, Morioka T, Koyama H, Shoji T, Okuno Y, Nishizawa Y. Effect of aerobic exercise on plasma adiponectin levels and insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:1756-58
92. Hara T, Fujiwara H, Nakao H, Mimura T, Yoshikawa T, Fujimoto S. Body composition is related to increase in plasma adiponectin levels rather than training in young obese men. *Eur J Appl Physiol* 2005; 74:520-6
93. Coker RH, Williams RH, Kortebein PM, Sullivan DH, Evans WJ. Influence of exercise intensity on abdominal fat and adiponectin in elderly adults. *Metab synd relat disord* 2009, 7(4):363-8
94. Ando D, Hosaka Y, Suzuki K, Yamagata Z. Effects of exercise training on circulating high molecular weight adiponectin oligomer composition : a randomized controlled trial. *J Atheroscler Thromb* 2009; 16:733-739
95. Oberbach A, Tonjes A, Kloting N, Fasshauer M, Kratzsch J, Busse MW, Paschke R, Stumcll M, Bluher M. Effect of a 4 week physical training program on plasma concentration of inflammatory markers in patients with abnormal glucose tolerance. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:577-85
96. Ring-Dimitriou S, Paulweber B, von Duvillard SP, Stadlmann M, LeMura LM, Lang J, Muller E. The effect of physical activity and physical fitness on plasma adiponectin in adults with predisposition to metabolic syndrome *Eur J Appl Physiol* 2006; 98:472-81
97. Rokling-Andersen MH, Reseland JE, Veierød MB, Anderssen SA, Jacobs Jr DR, Urdal P, Jansson JO, Drevon CA. Effects of long-term exercise and diet intervention on plasma adipokine concentrations. *Am J Clin Nutr* 2007; 86:1293-301
98. Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP, Rajala MW, Doebber T, Berger JP, Wagner JA, Wu M, Knopps A, Xiang AH, Utzschneider KM, Kahn SE, Olefsky JM, Buchanan TA, Scherer PE. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *J Biol Chem* 2004; 279:12152-62
99. Fisher FF, Trujillo ME, Hanif W, Barnett AH, Mc Ternan PG, Scherer PE, Kumar S. Serum high molecular weight complex of adiponectin correlates better with glucose tolerance than total serum adiponectin in Indo-Asian males. *Diabetologia* 2005; 48:1084-7
100. Guo W, Kawano H, Piao L, Itoh N, Node K, Sato T. Effects of aerobic exercise on lipid profiles and high molecular weigh adiponectin in Japanese worker. *Inter Med* 2011; 50:389-95
101. Magkos F, Mohammed BS, Mittendorfer B. Enhanced insulin sensitivity after acute exercise is not associated with changes in high-molecular weight adiponectin concentration in plasma. *Eur J Endocrinol* 2010; 162:61-6
102. Dela F, Handberg A, Mikines KJ, Galbo H. GLUT4 and insulin receptor blinding and kinase activity in trained human muscle. *J Physiol* 1993; 469:615-24
103. Dela F, Ploug T, Handberg A, Petersen LN, Larsen JJ, Mikines KJ, Galbo H. Physical training increases muscle GLUT4 protein and mRNA in patients with NIDDM. *Diabetes* 1994, 43:862-5

104. Ebeling P, Bourey R, Koranyi L, Tuominen JA, Groop LC, Henriksson J, Mueckler M, Sovijarvi A, Koivisto VA. Mechanism of enhanced insulin sensitivity in athletes : increased blood flow, muscle glucose transport protein (GLUT4) concentration, and glycogen synthase activity. *J Clin Invest* 1993; 92:1623-31
105. Ivy JL, Zderic TW, Fogt DL. Prevention and treatment of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Exerc Sport Sci Rev* 1992; 27:1-35
106. Andersson A, Sjodin A, Olsson R, Vessby B. Effects of physical exercise on phospholipid fatty acid composition in skeletal muscle. *Am J Physiol* 1998; 274:E432-8
107. Greiwe JS, Cheng B, Rubin DC, Yarakeshi KE, Semenkovitch CF. Resistance exercise decreases skeletal muscle tumor necrosis factor alpha in frail elderly humans. *FASEB J* 2001; 15:475-82
108. Srijitkamol A, Christ-Roberts C, Berria R, Eugan P, Pratipanawatr T, DeFronzo RA, Mandarino LJ, Musi N. Reduced skeletal muscle inhibitor of kappaB beta content is associated with insulin resistance in subjects with type 2 diabetes: reversal by exercise training. *Diabetes* 2006; 55:760-7
109. Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:4854-8
110. Musi N, Fuji N, Hirshman MF, Ekberg I, Froberg S, Ljungqvist O et al. AMP-activated protein kinase (AMPK) is activated in muscle of subjects with type 2 diabetes during exercise. *Diabetes* 2001; 50:921-7
111. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002; 8:1288-95
112. Pérez-Martin A, Raynaud E, Mercier J. Insulin resistance and associated metabolic abnormalities in muscle : effects of exercise. *Obesity* 2001; 2:47-59
113. Lillioja S, Young AA, Culter CL. Skeletal muscle capillarity density and fiber type are possible determinants of in vivo insulin resistance in man. *J Clin Invest* 1987; 80:415-24
114. Lithell H, Lanqvist G, Nygaard E, Versby B, Sattin B. Body-weight, skeletal muscle morphology, and enzyme activities in relation to fasting serum fasting insulin concentrations and glucose tolerance in 48-year-old men. *Diabetologia* 1985; 30:19-25
115. Holmang A, Brezinski Z, Björntorp P. Effects of hyperinsulinemia on muscle fiber composition and capillarization in rats. *Diabetes* 1993; 42:1073-81
116. Damsbo P, Vaag A, Hother-Nielsen O, Beck-Nielsen H. Reduced glycogen synthase activity in skeletal muscle from obese patients with and without type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 1991; 34: 239-45
117. Golay A, Felber JP. Evolution from obesity to diabetes. *Diabete Metab* 1994; 20:3-14.

118. Simoneau JA, Colberg SR, Thaete FL, Kelley DE. Skeletal muscle glycolytic and oxidative enzyme capacities are determinants of insulin sensitivity and muscle composition in obese women. *FASEB J* 1995; 9:273-8
119. Ranneries C, Bülow J, Buemann B, Christensen NJ, Madsen J, Astrup A. Fat metabolism in formerly obese women. *Am J Physiol* 1998; 274:E155-61.
120. Raynaud E, Brun JF, Pérez-Martin A, Fédou C, Mercier J. Evaluation in vivo de la sensibilité à l'insuline et application cliniques. *Ann Biol Clin* 1998; 56(4):407-16

Le Directeur de Thèse

**Vu le Doyen
de la Faculté de Médecine de Tours**

Académie d'Orléans – Tours

Université François-Rabelais

Faculté de Médecine de TOURS

DOURY PANCHOUT Florence

Thèse n°

73 pages – 11 tableaux – 7 figures

Résumé :

INTRODUCTION : Des molécules produites par le tissu adipeux et participant à la survenue de complications de l'obésité ont récemment été mises en évidence : les adipokines. L'objectif principal de ce travail était d'étudier l'effet d'un programme de réadaptation sur les taux plasmatiques de leptine, d'adiponectine et d'insuline.

MATERIELS ET METHODES : Evaluation clinique (IMC, périmètre abdominal, épreuve d'effort avec mesure de la VO_2max) et biologique (mesure des taux plasmatiques d'adiponectine, de leptine, d'insuline et calcul du score de HOMA) avant et après réadaptation chez 103 patients présentant une obésité viscérale et hospitalisés pour un programme de réadaptation de quatre semaines dans le cadre de douleurs chronique, et un groupe témoin de 30 patients sans obésité viscérale.

RESULTATS : Nous avons observé une diminution significative de la leptine, de l'adiponectine, de l'insulinémie et du score de HOMA après le programme de réadaptation ($p = 0.0001$) sur l'ensemble de la population, sans qu'il y ait de différence entre les deux groupes de patients (en fonction de la présence d'une obésité viscérale), une diminution statistiquement significative de l'indice masse corporelle ($p = 0.005$) et du périmètre abdominal ($p = 0.0001$) dans les deux groupes, avec une variation statistiquement plus importante pour les patients ayant une obésité viscérale ($p = 0.04$ pour l'IMC, $p = 0.0001$ pour le périmètre abdominal) et une moins bonne amélioration des capacités aérobies chez les patients ayant une insulino-résistance ($p < 0.02$).

DISCUSSION : le protocole de réadaptation proposé permet une diminution de la leptinémie, marqueur de risque cardiovasculaire, ainsi qu'une amélioration de l'insulino-résistance, indépendamment des variations pondérales et des variations de l'adiponectinémie. L'insulino-résistance est un facteur de moins bonne récupération aérobie chez nos patients.

Mots clés : activité physique, obésité, adipokines, insulino-résistance, VO_2max .

Jury :

Président de Jury : Monsieur le Professeur Charles Couet

Membres du jury : Monsieur le Professeur Bernard Fouquet

Monsieur le Professeur Denis Mulleman

Monsieur le Professeur Serge Poiraudéau

Madame le Docteur Sybille Pellieux

Date de la soutenance : 24 mai 2012