



This article was published in an Elsevier journal. The attached copy is furnished to the author for non-commercial research and education use, including for instruction at the author's institution, sharing with colleagues and providing to institution administration.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>



Reçu le :
26 février 2007
Accepté le :
29 octobre 2007
Disponible en ligne
16 janvier 2008

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Place de l'axe corticotrope dans le développement de l'obésité abdominale

Involvement of hypothalamopituitary adrenal axis in abdominal obesity

P. Barat^{1,2*}, M. Duclos³, M.-P. Moisan², P. Mormède²

¹ Endocrinologie et diabétologie de l'enfant et de l'adolescent, hôpital des enfants, CHU de Bordeaux, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex, France

² Laboratoire PsyNuGen, INRA UMR1286, CNRS UMR5226, université de Bordeaux, 33076 Bordeaux cedex, France

³ Service de médecine du sport et d'explorations fonctionnelles, laboratoire de nutrition humaine, CHU de Clermont-Ferrand, hôpital G.-Montpied, INRA UMR 1019, université d'Auvergne-I, 63000 Clermont-Ferrand, France

Summary

Obesity is increasing worldwide. Abdominal obesity, which is due to the development of visceral adipose tissue, leads to metabolic disorders. Because abdominal obesity is associated with Cushing syndrome, many studies have been performed to find out how the hypothalamopituitary adrenal axis is involved in this disorder. Here, we propose to review these data before giving our experience on changes in hypothalamopituitary adrenal axis activity regarding fat mass distribution in prepubertal children.

© 2007 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Résumé

Dans le contexte épidémique mondial, la progression de l'obésité abdominale, liée au développement préférentiel du tissu adipeux viscéral, tient une place à part car elle participe directement à l'apparition des complications métaboliques. À partir de l'observation de la présence d'une obésité abdominale lors d'un syndrome de Cushing, de nombreuses études ont été réalisées pour préciser la place de l'axe corticotrope dans son développement. Nous proposons ici de voir ces données avant d'aborder notre expérience concernant les modifications d'activité de l'axe corticotrope en fonction de la distribution de la masse grasse chez les enfants obèses impubères.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Obésité, Tissu adipeux viscéral, Axe corticotrope

1. Introduction

La prévalence de l'obésité de l'adulte et de l'enfant augmente dans la plupart des pays occidentaux [1]. Elle est définie chez l'adulte par un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30 kg/m², valeur au-dessus de laquelle les complications métaboliques et la mortalité cardiovasculaire augmentent significativement. Compte tenu de la variation physiologique de l'IMC en fonction de l'âge et du sexe de l'enfant, la définition de l'obésité en pédiatrie est épidémiologique. En France, l'obésité de degré 1 correspond à un IMC supérieur au 97^e

percentile ; l'obésité de degré 2 correspond à un IMC supérieur à la courbe de référence internationale [2]. Chez le sujet adulte, il est classique de définir 2 types d'obésité en fonction de la répartition de la masse grasse (MG): obésité viscérale ou abdominale ou centrale correspondant au développement préférentiel du tissu adipeux dans la partie supérieure du corps et obésité sous-cutanée ou périphérique correspondant au développement préférentiel du tissu adipeux au niveau des hanches [3].

Lors d'un excès de sécrétion de cortisol (syndrome de Cushing, corticothérapie au long cours), une obésité de type abdominal se développe. Cette observation suggère que l'axe corticotrope puisse jouer un rôle dans le développement de l'obésité viscérale [4,5]. De nombreuses études ont

* Auteur correspondant.
e-mail : pascal.barat@chu-bordeaux.fr

été réalisées sur ce sujet. Certaines portent sur le niveau de production du cortisol, l'activité de l'axe corticotrope et sa régulation hypothalamohypophysaire. D'autres plus récentes concernent la biodisponibilité et l'action périphérique du cortisol : études sur la protéine de transport du cortisol CBG (cortisol-binding globulin), études du métabolisme périphérique du cortisol par l'enzyme 11-beta hydroxystéroïde deshydrogénase, études du gène du récepteur aux glucocorticoïdes. Nous proposons ici de revoir ces données avant d'aborder notre expérience concernant les modifications d'activité de l'axe corticotrope en fonction de la distribution de la masse grasse chez les enfants obèses impubères.

2. Obésité abdominale et facteurs de risque cardiovasculaire

En cas d'obésité, la MG se répartit au sein du tissu adipeux sous-cutané et du tissu adipeux viscéral. La distribution de la MG est influencée par des facteurs génétiques qui sont différents de ceux déterminant la MG totale [6]. Les méthodes de référence pour évaluer cette répartition de la MG sont la tomодensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM). À partir d'une coupe au niveau des vertèbres L4-L5, ces examens précis permettent de mesurer la masse grasse viscérale (MGV) intrapéritonéale et rétro-péritonéale ainsi que la masse grasse sous cutanée (MGSC) [3]. L'intérêt de cette distinction est l'association qui existe entre MGV, insulino-résistance et syndrome métabolique. Ce syndrome associe une obésité et des perturbations biologiques liées aux pathologies athéromateuses et à la morbidité cardiovasculaire (Tableau I). Il existe une corrélation forte entre la MGV et l'insulino-résistance, indépendamment de la masse grasse extra-abdominale et de la masse grasse abdominale sous-cutanée [7]. Plusieurs hypothèses sont proposées pour expliquer l'importance du tissu adipeux viscéral par rapport au tissu adipeux sous-cutané dans le développement du syndrome métabolique. Le tissu adipeux viscéral serait plus sensible à l'effet lipolytique induit par les catécholamines. Le drainage des acides gras libres ainsi libérés se faisant par la veine porte vers le foie, favoriserait la stéatose hépatique et la synthèse des triglycérides. La néoglucogénèse hépatique ainsi stimulée et l'excès d'acides gras libres circulants diminuant l'oxydation musculaire de glucose induiraient un état d'insulino-résistance. D'autres caractéristiques du tissu adipeux viscéral, le différenciant du tissu adipeux sous-cutané, pourraient favoriser l'apparition du syndrome métabolique : synthèse et drainage vers le foie des adipokines telles que l'interleukine-6 ou le TNF-alpha

Tableau I

Définition du syndrome métabolique d'après l'IDF (International Diabetes Federation) [9].

Obésité centrale

Tour de taille en fonction de l'origine ethnique (Tableau II)

Plus 2 des critères suivants

Augmentation des triglycérides

≥ 150 mg/dl [1,7 mmol/l]

Ou un traitement spécifique pour cette anomalie lipidique

Diminution du hdl-cholestérol

< 40 mg/dl [1,03 mmol/l] chez les hommes

< 50 mg/dl [1,29 mmol/l] chez les femmes

Ou traitement spécifique pour cette anomalie lipidique

Augmentation de la tension artérielle

Systolique : ≥ 130 mm Hg

Diastolique : ≥ 85 mm Hg

Ou traitement pour hypertension

Augmentation de la glycémie à jeun

Glycémie à jeun ≥ 100 mg/dl [5,6 mmol/l]

Ou diabète de type 2 déjà traité

Si la glycémie est au-dessus de 100 mg/dl [5,6 mmol/l], une hyperglycémie orale provoquée est fortement recommandée mais pas nécessaire pour définir le syndrome

(*tumor necrosis factor alpha*), synthèse du PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*) pouvant favoriser des situations pré-thrombotiques, synthèse d'angiotensinogène pouvant conduire à une augmentation de la tension artérielle, réduction de synthèse de la leptine limitant son effet préventif sur l'accumulation des lipides et d'adiponectine dont on connaît les effets protecteurs vis-à-vis de l'insulino-résistance...

En pratique, la distinction entre MG abdominale et MG périphérique peut être réalisée grâce à la mesure du rapport du tour de taille sur le tour de hanches qui permet de repérer les obésités présentant un risque cardiovasculaire pour une valeur seuil de 0,85 chez la femme et 0,95 chez l'homme [8]. Ce marqueur est corrélé à la quantité de masse grasse viscérale mesurée par tomодensitométrie ou IRM [3]. Il est soumis à un dimorphisme sexuel : les hommes obèses présentent un rapport taille/hanches plus élevé que les femmes de même indice de masse corporelle. Cela est vrai surtout en cas d'obésité modérée et chez les femmes non ménopausées. Un autre moyen d'estimer simplement la masse grasse viscérale est le tour de taille. Par rapport à une mesure de référence par tomодensitométrie, la mesure du tour de taille donnerait une meilleure estimation de la masse grasse viscérale que le rapport taille sur hanches chez l'homme et la femme obèses [3]. L'intérêt des mesures du tour de taille ou du rapport taille sur hanches est qu'elles prennent en compte l'obésité abdominale dans son ensemble. En effet, pour un excès de masse grasse défini,

Tableau II

Tour de taille chez l'adulte définissant l'obésité abdominale en fonction de l'origine ethnique, d'après [9].

Origines ethniques	Limites du tour de taille définissant l'obésité abdominale (cm)
Europe, Afrique subsaharienne, Moyen-Orient et Méditerranée orientale	Homme > 94 Femme > 80
Asie du Sud, Chinois, Amérique centrale, Amérique du Sud	Homme > 90 Femme > 80
Japonais	Homme > 85 Femme > 90

si l'importance de la masse grasse viscérale est bien corrélée à la survenue de facteurs de risques cardiovasculaires, la quantité de masse grasse abdominale sous-cutanée pourrait avoir un impact supérieur sur les facteurs de risque cardiovasculaire. La dernière proposition de définition du syndrome métabolique chez l'adulte par l'IDF (*International Diabetes Federation*) place la mesure du tour de taille comme critère de base pour définir l'obésité abdominale [9]. Cette mesure doit être interprétée en fonction de l'origine ethnique (Tableau II) et doit être associée à 2 autres critères pour retenir l'existence d'un syndrome métabolique (Tableau I). La plupart des études chez l'enfant explorant l'influence des mesures de la MG sur les facteurs de risque cardiovasculaire concerne des enfants en phase pubertaire. Elles retrouvent les liens décrits chez l'adulte entre l'importance de l'obésité, l'obésité abdominale et ces facteurs de risque [10–12]. Cependant, chez les enfants obèses impubères, les prémices du syndrome métabolique peuvent aussi être constatées. La MG est un facteur prédictif, indépendant du pourcentage de MG, de la concentration de certains facteurs hémostatiques [13], de l'insulinémie et des triglycérides plasmatiques [14]. Une étude a analysé chez 87 enfants impubères le profil de risque cardiovasculaire en définissant des valeurs seuils anormales d'insulinémie et de lipides plasmatiques. Ces paramètres étaient significativement corrélés au pourcentage de MG et au tour de taille. Dans cette population, le profil le plus à risque de pathologies cardiovasculaires associait une MG de plus de 33 % et un tour de taille supérieur à 71 cm [15]. Ainsi, l'obésité abdominale semble jouer un rôle propre dans la genèse des complications métaboliques de l'obésité, et cela, bien avant la puberté.

3. Obésité abdominale et axe corticotrope

3.1. Hyperactivité de l'axe corticotrope

L'hyperactivité de l'axe corticotrope a été démontrée chez le rat Zucker obèse homozygote pour une mutation du

gène du récepteur de la leptine. Comparé aux rats Zucker de poids normal (hétérozygotes pour la mutation), les rats Zucker obèses présentent une augmentation de la taille des surrénales, une diminution de la sensibilité hypophysaire à la corticostérone (glucocorticoïde équivalent au cortisol chez le rongeur) et une corticostéronémie matinale plus élevée [16].

Chez l'homme adulte, plusieurs études laissent supposer que l'obésité viscérale est associée à une hyperactivité de l'axe corticotrope, centrale ou surrénalienne. Ainsi, après un test combiné au CRF (*corticotropin-releasing factor*) et à l'arginine vasopressine, Pasquali et al. ont trouvé que l'ACTH (*corticotropin*) et le cortisol étaient plus élevés chez des femmes obèses présentant une obésité abdominale que chez celles présentant une obésité périphérique [17]. Plus récemment, l'étude de femmes obèses non ménopausées a montré que le cortisol libre urinaire nocturne, la réponse du cortisol salivaire à la stimulation par l'ACTH et la sensibilité de l'hypophyse à la dexaméthasone (DEX) étaient augmentés chez les patientes présentant une obésité abdominale par rapport à celles présentant une obésité périphérique [18,19].

Chez l'enfant obèse, très peu de données sont à notre disposition et elles concernent essentiellement la mesure du cortisol. Ce paramètre est à interpréter avec précaution car la sécrétion de cortisol présente des variations nyctémérales et est particulièrement sensible au stress. De plus, ces données ne concernent pas spécifiquement l'étude de la répartition de la masse grasse mais plutôt les modifications de l'activité de l'axe corticotrope chez l'enfant obèse. Une des premières études disponibles sur ce sujet a exploré la réponse de l'ACTH et du cortisol à l'hypoglycémie. À l'occasion d'un test d'hypoglycémie insulinique, les valeurs de cortisol n'étaient pas différentes entre sujets obèses et non obèses. Cependant, pour des mêmes valeurs de cortisol plasmatique, les mesures d'ACTH étaient plus basses chez les enfants obèses, suggérant une sensibilité plus importante de la surrénale à cette hormone en cas d'obésité [20]. Dans une autre étude concernant des filles obèses impubères âgées de 7 à 11 ans, les valeurs de cortisolémie plasmatique de 9 heures

du matin n'étaient pas statistiquement différentes de celles des témoins non obèses bien qu'il existât une tendance assez nette pour une cortisolémie plus élevée chez les sujets obèses [21]. La mesure du cortisol après un repas ou après un exercice physique est un moyen d'apprécier la réactivité de l'axe corticotrope. Ces mesures ont été effectuées chez des enfants obèses par rapport à des témoins non obèses. Les résultats obtenus sont en faveur d'une modification de l'activité de l'axe corticotrope chez les enfants obèses qui présentent une élévation du cortisol salivaire après le petit déjeuner et une diminution de cette même mesure après un effort physique comparés aux témoins [22]. S'il n'existe pas encore de données sur l'activité de l'axe corticotrope en fonction de la répartition de la masse grasse chez les enfants obèses, des données récentes montrent que la cortisolémie est supérieure chez des enfants obèses insulino-résistants par rapport à des enfants obèses non insulino-résistants, et cela de façon indépendante de l'IMC [23]. L'origine de ces différences de cortisolémie reste cependant à préciser.

3.2. Rôle de la CBG (cortisol-binding globulin)

Le cortisol circule dans le plasma principalement (> 90 %) sous forme liée à la transcortine ou CBG, une glycoprotéine de 58 kDa possédant un site unique de transport de cortisol par molécule. Le reste du cortisol plasmatique est lié à l'albumine ou circule sous forme libre (environ 4 %). La présence de CBG dans le plasma assure à l'organisme un réservoir de cortisol rapidement disponible en cas de besoin par dissociation du complexe CBG-cortisol (qui peut être localisée au niveau d'un tissu ou d'un site d'inflammation) sans nécessité d'une synthèse de l'hormone. L'IL-6 et l'insuline sont des inhibiteurs connus de la CBG et leur augmentation permet une élévation de cortisol libre plasmatique. L'élastase, libérée par les neutrophiles au niveau des sites d'inflammation, clive spécifiquement la CBG et permet ainsi la libération locale massive de cortisol. Par ailleurs, certaines études rapportent l'existence de récepteurs membranaires pour le complexe CBG-cortisol permettant le passage intracellulaire de ce complexe dans la cellule. Ce dernier serait ensuite clivé au niveau intracellulaire, augmentant la quantité de cortisol libre qui activera les récepteurs intracellulaires. La synthèse de la CBG se fait principalement au niveau hépatique mais une synthèse localisée à d'autres organes (poumon, ovaire, hypophyse, tissu adipeux) évoque la possibilité que la CBG puisse influencer l'action locale du cortisol en modulant l'accès du cortisol à ses récepteurs [24]. Chez le porc, notre équipe a mis en évidence par étude de liaisons génétiques une forte association entre le locus du

gène de la CBG et la variabilité des taux de cortisol plasmatique, suggérant un rôle primaire de la CBG dans la variabilité de la cortisolémie. Dans ce même travail, la concentration circulante de CBG était positivement corrélée à la masse grasse et négativement au contenu en muscle des animaux [25]. Les quelques études s'intéressant au rôle de la CBG dans le développement de la masse grasse chez l'homme suggèrent fortement que la CBG est négativement associée à l'augmentation de la MG et à la répartition viscérale de cette dernière ainsi qu'à l'insulino-résistance [26,27]. Il reste à préciser si cette association reflète une élévation de cortisol libre due à une plus faible quantité de CBG plasmatique. Pour préciser le rôle de la CBG au niveau tissulaire, des études ont été réalisées chez les rats Zucker. La proportion de CBG tissulaire par rapport aux protéines totales est plus importante dans le tissu adipeux qu'elle ne l'est dans d'autres tissus de l'organisme, y compris au niveau du foie [28]. Par ailleurs, les rats Zucker obèses présentent des concentrations moindres de CBG au niveau plasmatique et du tissu adipeux que les rats maigres et la concentration de CBG dans le tissu adipeux viscéral est plus importante que dans le tissu adipeux sous-cutané [29]. Chez l'homme, un déficit total ou partiel en CBG a été détecté chez quelques patients présentant une mutation nulle à l'état homozygote ou hétérozygote du gène de la CBG. Les patients, homozygotes ou hétérozygotes, présentent un syndrome de fatigue chronique et une obésité associés à une cortisolémie basse [30]. Bien que le gène de la CBG ne soit pas exprimé au niveau des préadipocytes chez des sujets témoins, la prolifération et la différenciation de ces cellules est apparue plus importante chez un patient porteur d'un déficit complet en CBG par rapport aux témoins [30]. Sachant que la prolifération et la différenciation des préadipocytes en adipocytes est en partie sous la dépendance des glucocorticoïdes [31], l'ensemble de ces résultats suggère que la CBG pourrait avoir un rôle dans la modulation de la concentration intratissulaire des glucocorticoïdes et le développement du tissu adipeux viscéral. Cependant, la création de souris totalement déficientes en CBG ne confirme pas cette hypothèse [32].

3.3. Rôle de la 11-béta-hydroxystéroïde-déshydrogénase

La concentration de glucocorticoïdes peut être modifiée localement dans différents tissus, sans perturbation de leur concentration plasmatique. L'enzyme clé responsable de ce phénomène est la 11 β -hydroxystéroïde-déshydrogénase (11 β HSD). Il en existe 2 isoformes aux fonctions inverses. La 11 β HSD de type 1 (11 β HSD1) est exprimée dans de nom-

breux tissus dont le foie, le poumon, les vaisseaux, le système nerveux central et le tissu adipeux. Dans ces tissus, les minéralocorticoïdes (MR) sont très faiblement exprimés et la 11β HSD1 régénère du cortisol à partir de la cortisone. Le cortisol tissulaire participe alors à la régulation du métabolisme en activant les glucocorticoïdes (GR). La 11β HSD de type 2 est fortement exprimée dans les tissus sensibles à l'aldostérone (rein, côlon, glandes sudoripares). Elle métabolise le cortisol en cortisone, protégeant les MR de l'effet du cortisol [33] (fig. 1).

Plusieurs études de transgénèse ont permis de confirmer le rôle de cette enzyme sur le métabolisme tissulaire. L'inactivation du gène codant pour la 11β HSD1 entraîne chez la souris un phénotype de résistance aux glucocorticoïdes associant défaut d'induction de la néoglucogénèse en réponse au stress ou à un régime hyperlipidique et résistance à l'apparition d'un diabète [34]. Inversement, la surexpression ciblée de ce gène dans le tissu adipeux conduit à une prise de poids plus importante des souris en réponse à un régime riche en lipides. Ce gain de poids n'est pas lié à une hyperplasie mais à une hypertrophie des cellules adipeuses principalement au niveau du tissu adipeux viscéral. Il en résulte une augmentation de la capture des triglycérides circulants et un état d'insulinorésistance. Comme mentionné plus haut, ces modifications majeures dues à la surexpression de la 11β HSD1 ne s'accompagnent pas d'élévation des glucocorticoïdes circulants [35].

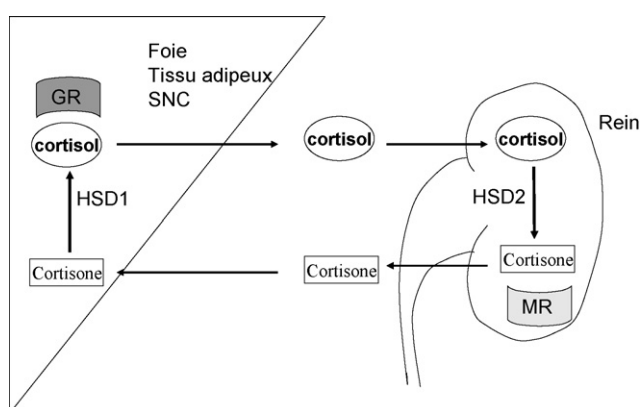


Figure 1. Rôle de la 11-bêta hydroxystéroïd déshydrogénase type 1 (HSD1) et type 2 (HSD2) dans le métabolisme du cortisol, d'après [33].

L'HSD2 est présente essentiellement dans le rein où le cortisol circulant y est métabolisé en cortisone, hormone inactive ne se fixant pas aux récepteurs des minéralocorticoïdes (MR). Dans le foie, mais aussi le tissu adipeux et le système nerveux central, l'HSD1 permet la conversion de la cortisone en cortisol qui participe à la régulation du métabolisme en activant les récepteurs aux glucocorticoïdes (GR).

Chez le rat Zucker, l'activité de la 11β HSD1 est plus importante dans le tissu adipeux viscéral des rats obèses comparés aux rats maigres. Ces résultats ont été en partie confirmés chez l'homme : l'activité et l'expression de l'ARNm de la 11β HSD1 au niveau du tissu adipeux sous-cutané sont positivement corrélées à l'IMC et à l'insulinorésistance chez des sujets obèses [36]. De plus, il a été très récemment montré une augmentation de l'expression des ARNm de la 11β HSD1 dans le tissu adipeux de femmes obèses par rapport à des femmes de poids normal au niveau sous-cutané mais surtout dans le tissu adipeux viscéral. Par ailleurs, il existait une corrélation entre les concentrations des ARNm de la 11β HSD1 dans le tissu adipeux viscéral et les paramètres de la composition corporelle (IMC, tour de taille, diamètre abdominal sagittal et pourcentage de masse grasse) [37]. L'augmentation de l'activité de la 11β HSD au niveau du tissu adipeux dans l'obésité s'accompagne d'une diminution de l'activité de la 11β HSD1 au niveau hépatique chez le rat et chez l'homme. Ce phénomène, associé à une augmentation de l'inactivation hépatique des glucocorticoïdes par les enzymes 5α et 5β -réductases, est considéré comme un possible mécanisme d'adaptation à l'excès de synthèse de glucocorticoïdes dans le tissu adipeux, de telle sorte que la concentration de glucocorticoïdes circulants ne soit pas modifiée. En modulant le rétrocontrôle négatif exercé sur l'axe hypothalamohypophysaire, la diminution de la synthèse de cortisol au niveau hépatique et l'augmentation de la clairance hépatique des glucocorticoïdes pourraient expliquer une activation compensatrice de l'axe corticotrope et donc l'hyperactivité de cet axe constatée dans l'obésité [33].

Devant l'ensemble de ces données, il reste encore à déterminer si les modifications d'expression et d'activité de la 11β HSD1 observées au niveau du tissu adipeux chez l'homme participent à la constitution de la masse grasse viscérale ou ne sont que secondaires à son développement. Dans la première hypothèse, la plupart des équipes travaillant sur ce sujet envisagent l'utilisation d'inhibiteurs de la 11β HSD1 comme moyen de traiter l'obésité abdominale et l'insulinorésistance qui en découle.

À notre connaissance, l'étude de l'activité de la 11β HSD1 chez l'enfant obèse n'a pas encore fait l'objet de publication. La seule étude concerne l'analyse d'un polymorphisme du gène de la 11β HSD1 en fonction de la composition corporelle. Les auteurs ont conclu que les enfants homozygotes pour ce polymorphisme présentaient une masse corporelle, un tour de taille, un rapport taille sur hanches et une insulinorésistance plus importants que les autres enfants [38]. Ces résultats isolés méritent évidemment d'être confirmés.

3.4. Rôle du récepteur aux glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes participent à la régulation du métabolisme adipocytaire et favorisent la différenciation des pré-adipocytes en adipocytes matures [31]. Les glucocorticoïdes agissent par l'intermédiaire de 2 types de récepteurs. Les MR qui ont une forte affinité pour le cortisol et sont rapidement saturés et les GR qui ont une affinité plus faible, garante de la spécificité d'action des glucocorticoïdes. Les GR sont présents dans le tissu adipeux [39]. Les résultats des études de la concentration ou de l'expression des ARNm des GR dans le tissu adipeux humain sont discordants. Certains ont trouvé une concentration plus importante dans le tissu viscéral que dans le tissu sous-cutané, sans qu'il y ait de différence entre les sexes [40]. Pour d'autres, chez les femmes, l'expression d'ARNm et la densité des GR étaient moindres dans le tissu adipeux viscéral que dans le tissu sous-cutané [41]. Il existerait une diminution de l'expression de la transcription des GR dans le tissu adipeux sous-cutané de femmes obèses par rapport aux femmes de poids normal, sans variation de cette transcription dans le tissu adipeux viscéral, ce qui traduirait une capacité préservée pour le tissu adipeux viscéral à répondre à une synthèse locale de glucocorticoïdes, contrairement au tissu adipeux sous-cutané [42].

Malgré ces intéressantes données, le rôle des GR dans la genèse de l'obésité a essentiellement été abordé chez l'homme au travers d'études d'associations génétiques. Le polymorphisme le plus étudié dans ce contexte correspond à l'existence ou non d'un site de restriction pour l'enzyme BclI dans l'intron 2 du gène du GR. Dans une cohorte de 284 sujets adultes, les sujets homozygotes pour l'allèle 4,5 kb présentaient un indice de masse corporelle et une obésité abdominale plus importants. Dans le même temps, la réponse du cortisol salivaire à un repas test était augmentée, suggérant que le rétrocontrôle négatif qui dépend du GR était diminué dans cette population [43]. La même équipe a montré que la prise de poids et la formation de masse grasse viscérale en réponse à la suralimentation pouvaient varier en fonction de ce polymorphisme chez des sujets sains [44]. Depuis une étude familiale québécoise, on sait que la constitution de la MGV est plus influencée par les facteurs génétiques que la constitution de la MG totale [6]. L'étude d'autres polymorphismes du gène du GR a renforcé l'idée que l'activité de l'axe corticotrope, qui serait donc en partie génétiquement définie, pourrait participer au développement de l'obésité abdominale et à l'apparition des éléments du syndrome métabolique [45,46].

4. Activité et réactivité de l'axe corticotrope en fonction de la distribution de la graisse chez les enfants obèses impubères

Peut-être à cause du rôle connu des hormones sexuelles sur la distribution de la MG, celle-ci a été peu étudiée chez l'enfant obèse impubère. Dans ce contexte, nous avons eu l'occasion de mener une étude de recherche clinique explorant les modifications d'activité et de réactivité de l'axe corticotrope en fonction de la distribution de la masse chez l'enfant obèse impubère [47]. Quarante-cinq enfants strictement impubères (S1P1 ; G1P1), âgés de 6 à 10 ans pour les filles et de 6 à 12 ans pour les garçons et présentant tous une obésité de degré 2 ont été inclus. La distribution de la MG a été étudiée par absorptiométrie biphotonique, permettant de définir à la fois le pourcentage de MG et un rapport entre la MG mesurée au niveau du tronc et celle mesurée au niveau des hanches et des cuisses. L'exploration de l'axe corticotrope comprenait des dosages de base (cortisolémie, cortisol salivaire, CBG, ACTH à 8 heures ; mesures des métabolites des glucocorticoïdes sur les urines de 24 heures) et des dosages dynamiques (réponse du cortisol salivaire à un repas standardisé, réponse du cortisol sanguin après freinage par 0,25 mg de dexaméthasone).

Au sein de notre population, la distribution de la MG était identique entre les garçons et les filles. En revanche, les garçons présentaient un cortisol et un ACTH de base plus élevés que les filles. Le premier enseignement de cette étude concerne la relation entre la distribution de la MG et l'insulinorésistance. En effet, nous n'avons trouvé dans cette population d'enfants obèses aucune corrélation entre le pourcentage de MG et les marqueurs du syndrome métabolique. En revanche, il existait une corrélation positive et indépendante de la MG entre la distribution tronculaire de la MG et l'HOMA (*Homeostasis model assessment of insulin resistance*), index mesurant l'insulinorésistance. Ce résultat souligne à quel point l'importance de l'obésité abdominale est à prendre en compte chez les enfants obèses, même impubères, lorsque l'on veut évaluer leur risque de complications métaboliques.

Le second enseignement de notre étude concerne l'activité et la réactivité de l'axe corticotrope. Nous avons mis en évidence une corrélation positive entre la cortisolémie de 8 heures et la distribution tronculaire de la MG, indépendamment du pourcentage de MG. La cortisolémie était positivement corrélée au cholestérol total et aux triglycérides plasmatiques, indépendamment du pourcentage de MG et

de sa distribution tronculaire. Ainsi, la sécrétion du cortisol à 8 heures influencerait directement le niveau de marqueurs intervenant dans la définition du syndrome métabolique. Par ailleurs, nous avons trouvé une corrélation négative entre l'importance de la réponse du cortisol salivaire à un repas standardisé et la distribution tronculaire de la masse grasse. Cette relation est intéressante à souligner dans la mesure où nous avons trouvé un résultat opposé lors d'une étude précédente concernant des femmes obèses [48]. Munis de ces données, nous faisons l'hypothèse que la réactivité de l'axe corticotrope lors d'un repas pourrait évoluer en fonction de l'âge, tout au moins chez les sujets obèses.

5. Conclusions et perspectives

La compréhension du développement de l'obésité abdominale est essentielle dans un contexte d'épidémie mondiale car elle pourrait conduire à de meilleures actions de prévention ou à la définition de nouvelles cibles thérapeutiques. L'axe corticotrope est impliqué dans le développement de l'obésité abdominale, probablement à plusieurs titres (fig. 2). Son activité peut favoriser la constitution de celle-ci, comme le montrent les études de surexpression de la 11β HSD1 dans le tissu adipeux de la souris, mais aussi les études humaines d'associations génétiques pour le GR ou celles démontrant la surexpression de la 11β HSD1 dans le tissu adipeux viscéral. L'axe corticotrope est aussi impliqué dans des mécanismes adaptatifs tels que la diminution de synthèse du cortisol ou

l'augmentation de la clairance des glucocorticoïdes au niveau du foie. Dans ce contexte, l'hyperactivité de l'axe corticotrope constatée en cas d'obésité abdominale pourrait être primitive mais aussi contribuer pour un certain degré aux mécanismes adaptatifs. La réponse augmentée du cortisol salivaire à un repas chez la femme présentant une obésité abdominale pourrait favoriser le développement de l'insulinorésistance. La relation opposée observée chez l'enfant impubère présentant une obésité abdominale relèverait d'un mécanisme de protection qui évoluerait avec l'âge. Il est intéressant de rappeler ici les résultats concernant l'effet de la suralimentation des rats en période postnatale [49]. Les animaux suralimentés présentaient très tôt une modification de l'axe corticotrope (diminution de la transcription du CRF au niveau hypothalamique, augmentation de l'ACTH et de la corticostérone circulante) associée à une augmentation de la transcription des GR au niveau du tissu adipeux viscéral. À l'âge adulte, les animaux suralimentés en période postnatale présentaient un surpoids, une insulinorésistance, une hyperactivité de l'axe corticotrope et une élévation de la transcription des GR et de la 11β HSD1 au niveau du tissu adipeux viscéral. Ainsi, les modalités de l'alimentation précoce pourraient entraîner des modifications de fonctionnement de l'axe corticotrope, elles-mêmes associées au développement de l'obésité et du syndrome métabolique.

En pratique courante, l'étude de l'axe corticotrope dans le cadre de l'obésité essentielle ne présente pas d'intérêt particulier dans la mesure où les variations rapportées ici restent dans les limites physiologiques. En revanche, des études cliniques qui concerneraient particulièrement le pédiatre restent nécessaires, notamment pour mieux comprendre l'évolution de la réactivité de l'axe corticotrope au fil des ans ou pour étudier les modifications d'activité de l'axe corticotrope dans des situations favorisant l'apparition d'un syndrome métabolique tel que le retard de croissance intra-utérin. L'étude des facteurs influençant précocement la constitution de l'obésité abdominale, comme celle des polymorphismes de gènes impliqués dans le fonctionnement de l'axe corticotrope, serait probablement utile pour mieux définir les populations à risque d'obésité morbide.

L'intérêt des données exposées plus haut est aussi d'insister sur l'importance, en pratique clinique, de tenir compte de l'obésité abdominale et non pas uniquement de l'excès de masse grasse dans son ensemble. Actuellement, nous ne disposons pas de seuil pour la mesure du tour de taille permettant d'envisager précisément le risque de syndrome métabolique chez l'enfant impubère. Dans ce contexte, les données de Higgins et al. apportent un repère utile avec un

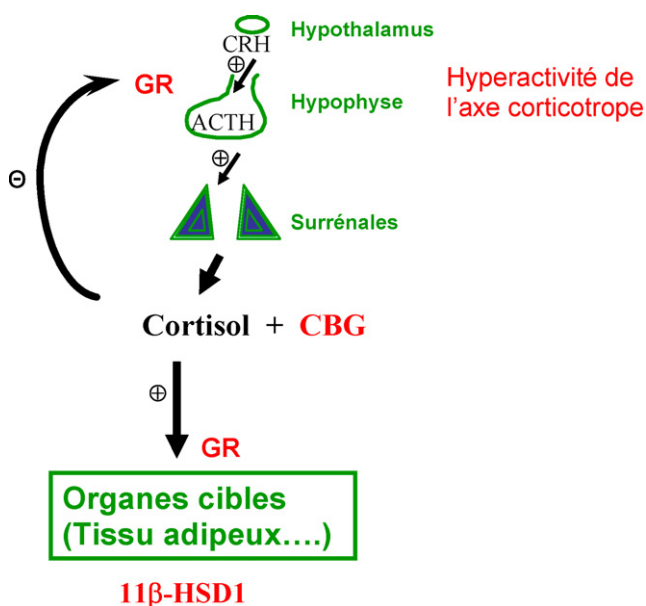


Figure 2. Place de l'axe corticotrope dans le développement du tissu adipeux.

risque métabolique plus important au dessus d'un tour de taille de 71 cm chez des enfant de 4 à 11 ans [15]. Chez l'adolescent et notamment, en cas d'obésité massive, on peut imaginer que les critères de définition chez l'adulte (80 et 94 cm chez la femme et l'homme européens) sont de bons repères pour aborder le risque métabolique. En pratique, la mesure du tour de taille mérite d'être systématiquement enregistrée pour discuter de l'opportunité de réaliser un bilan métabolique chez l'enfant obèse. Cette mesure doit aussi être répétée et suivie dans le cadre de sa prise en charge. Dans l'avenir, il est possible que les mesures du tour de taille puissent être interprétées en tenant compte de la taille de l'enfant et que nous disposions de valeurs « seuil » concernant le rapport tour de taille/taille pour identifier le risque cardiovasculaire chez l'enfant obèse [50].

Références

- Slyper AH. The pediatric obesity epidemic: causes and controversies. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2540–7.
- Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, et al. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000;320:1240–3.
- Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000;21:697–738.
- Streeten DH. Is hypothalamic-pituitary-adrenal hyperactivity important in the pathogenesis of excessive abdominal fat distribution? *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:339–40.
- Bujalska IJ, Kumar S, Stewart PM. Does central obesity reflect "Cushing's disease of the omentum"? *Lancet* 1997;349:1210–3.
- Rice T, Perusse L, Bouchard C, et al. Familial clustering of abdominal visceral fat and total fat mass: the Quebec Family Study. *Obes Res* 1996;4:253–61.
- Ross R, Freeman J, Hudson R, et al. Abdominal obesity, muscle composition, and insulin resistance in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5044–51.
- Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994;73:460–8.
- Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, et al. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb* 2005;12:295–300.
- Flodmark CE, Sveger T, Nilsson-Ehle P. Waist measurement correlates to a potentially atherogenic lipoprotein profile in obese 12–14-year-old children. *Acta Paediatr* 1994;83:941–5.
- Caprio S, Hyman LD, McCarthy S, et al. Fat distribution and cardiovascular risk factors in obese adolescent girls: importance of the intraabdominal fat depot. *Am J Clin Nutr* 1996;64:12–7.
- Teixeira PJ, Sardinha LB, Going SB, et al. Total and regional fat and serum cardiovascular disease risk factors in lean and obese children and adolescents. *Obes Res* 2001;9:432–42.
- Ferguson MA, Gutin B, Owens S, et al. Fat distribution and hemostatic measures in obese children. *Am J Clin Nutr* 1998;67:1136–40.
- Gower BA, Nagy TR, Goran MI. Visceral fat, insulin sensitivity, and lipids in prepubertal children. *Diabetes* 1999;48:1515–21.
- Higgins PB, Gower BA, Hunter GR, et al. Defining health-related obesity in prepubertal children. *Obes Res* 2001;9:233–40.
- Walker CD, Scribner KA, Stern JS, et al. Obese Zucker (fa/fa) rats exhibit normal target sensitivity to corticosterone and increased drive to adrenocorticotropin during the diurnal trough. *Endocrinology* 1992;131:2629–37.
- Pasquali R, Anconetani B, Chattat R, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and its relationship to the autonomic nervous system in women with visceral and subcutaneous obesity: effects of the corticotropin-releasing factor/arginine-vasopressin test and of stress. *Metabolism* 1996;45:351–6.
- Duclos M, Corcuff JB, Etcheverry N, et al. Abdominal obesity increases overnight cortisol excretion. *J Endocrinol Invest* 1999;22:465–71.
- Duclos M, Gatta B, Corcuff JB, et al. Fat distribution in obese women is associated with subtle alterations of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and sensitivity to glucocorticoids. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:447–54.
- Cacciari E, Cicognani A, Pirazzoli P, et al. Relationships among the secretion of ACTH, GH, and cortisol during the insulin-induced hypoglycemia test in the normal and obese child. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;40:802–6.
- Genazzani AR, Pintor C, Corda R. Plasma levels of gonadotropins, prolactin, thyroxine, and adrenal and gonadal steroids in obese prepubertal girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;47:974–9.
- Hershberger AM, McCammon MR, Garry JP, et al. Responses of lipolysis and salivary cortisol to food intake and physical activity in lean and obese children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4701–7.
- Reinehr T, Andler W. Cortisol and its relation to insulin resistance before and after weight loss in obese children. *Horm Res* 2004;62:107–12.
- Breuner CW, Orchinik M. Plasma binding proteins as mediators of corticosteroid action in vertebrates. *J Endocrinol* 2002;175:99–112.
- Ousova O, Guyonnet-Duperat V, Iannuccelli N, et al. Corticosteroid Binding Globulin: A new target for cortisol driven obesity. *Mol Endocrinol* 2004.
- Fernandez-Real JM, Grasa M, Casamitjana R, et al. Plasma total and glycosylated corticosteroid-binding globulin levels are associated with insulin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3192–6.
- Fernandez-Real JM, Pugeat M, Emptoz-Bonneton A, et al. Study of the effect of changing glucose, insulin, and insulin-like growth factor-I levels on serum corticosteroid binding globulin in lean, obese, and obese subjects with glucose intolerance. *Metabolism* 2001;50:1248–52.
- Grasa MM, Cabot C, Balada F, et al. Corticosterone binding to tissues of adrenalectomized lean and obese Zucker rats. *Horm Metab Res* 1998;30:699–704.
- Grasa MM, Cabot C, Fernandez-Lopez JA, et al. Modulation of corticosterone availability to white adipose tissue of lean and obese Zucker rats by corticosteroid-binding globulin. *Horm Metab Res* 2001;33:407–11.
- Joyner JM, Hutley LJ, Bachmann AW, et al. Greater replication and differentiation of preadipocytes in inherited corticosteroid-binding globulin deficiency. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284:E1049–54.

31. Hauner H, Schmid P, Pfeiffer EF. Glucocorticoids and insulin promote the differentiation of human adipocyte precursor cells into fat cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:832-5.
32. Petersen HH, Andreassen TK, Breiderhoff T, et al. Hyporesponsiveness to glucocorticoids in mice genetically deficient for the corticosteroid binding globulin. *Mol Cell Biol* 2006;26:7236-45.
33. Seckl JR, Walker BR. Minireview: 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1- a tissue-specific amplifier of glucocorticoid action. *Endocrinology* 2001;142:1371-6.
34. Morton NM, Holmes MC, Fievet C, et al. Improved lipid and lipoprotein profile, hepatic insulin sensitivity, and glucose tolerance in 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 null mice. *J Biol Chem* 2001;276:41293-300.
35. Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H, et al. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science* 2001;294:2166-70.
36. Lindsay RS, Wake DJ, Nair S, et al. Subcutaneous adipose 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity and messenger ribonucleic acid levels are associated with adiposity and insulinemia in Pima Indians and Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2738-44.
37. Desbriere R, Vuaroqueaux V, Achard V, et al. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 mRNA is increased in both visceral and subcutaneous adipose tissue of obese patients. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:794-8.
38. Gelernter-Yaniv L, Feng N, Sebring NG, et al. Associations between a polymorphism in the 11 beta hydroxysteroid dehydrogenase type I gene and body composition. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27:983-6.
39. Rebuffe-Scrive M, Bronnegard M, Nilsson A, et al. Steroid hormone receptors in human adipose tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:1215-9.
40. Pedersen SB, Jonler M, Richelsen B. Characterization of regional and gender differences in glucocorticoid receptors and lipoprotein lipase activity in human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1354-9.
41. Joyner JM, Hutley LJ, Cameron DP. Glucocorticoid receptors in human preadipocytes: regional and gender differences. *J Endocrinol* 2000;166:145-52.
42. Boullu-Ciocca S, Paulmyer-Lacroix O, Fina F, et al. Expression of the mRNAs coding for the glucocorticoid receptor isoforms in obesity. *Obes Res* 2003;11:925-9.
43. Rosmond R, Chagnon YC, Holm G, et al. A glucocorticoid receptor gene marker is associated with abdominal obesity, leptin, and dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Obes Res* 2000;8:211-8.
44. Ukkola O, Rosmond R, Tremblay A, et al. Glucocorticoid receptor Bcl I variant is associated with an increased atherogenic profile in response to long-term overfeeding. *Atherosclerosis* 2001;157:221-4.
45. van Rossum EF, Koper JW, Huizenga NA, et al. A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene, which decreases sensitivity to glucocorticoids in vivo, is associated with low insulin and cholesterol levels. *Diabetes* 2002;51:3128-34.
46. Lin RC, Wang XL, Dalziel B, et al. Association of obesity, but not diabetes or hypertension, with glucocorticoid receptor N363S variant. *Obes Res* 2003;11:802-8.
47. Barat P, Gayard-Cros M, Andrew R, et al. Truncal distribution of fat mass, metabolic profile and hypothalamic-pituitary adrenal axis activity in prepubertal obese children. *J Pediatr* 2007;150:535-9.
48. Duclos M, Marquez PP, Barat P, et al. Increased cortisol bioavailability, abdominal obesity, and the metabolic syndrome in obese women. *Obes Res* 2005;13:1157-66.
49. Boullu-Ciocca S, Dutour A, Guillaume V, et al. Postnatal diet-induced obesity in rats upregulates systemic and adipose tissue glucocorticoid metabolism during development and in adulthood: its relationship with the metabolic syndrome. *Diabetes* 2005;54:197-203.
50. Kahn HS, Imperatore G, Cheng YJ. A population-based comparison of BMI percentiles and waist-to-height ratio for identifying cardiovascular risk in youth. *J Pediatr* 2005;146:482-8.