



HAL
open science

L'AMPK comme cible contre le syndrome métabolique

Adrien Joseph Tony Delcour

► **To cite this version:**

Adrien Joseph Tony Delcour. L'AMPK comme cible contre le syndrome métabolique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. dumas-04488707

HAL Id: dumas-04488707

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04488707>

Submitted on 4 Mar 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2024

Thèse n°30

THÈSE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par DELCOUR, Adrien, Joseph, Tony

Né le 18 septembre 1999 à Verviers (Belgique)

Le 15 février 2024

L'AMPK comme cible contre le syndrome métabolique

Sous la direction de : Jean-François QUIGNARD

Membres du jury :

Pr. Véronique Michel

Présidente

Pr. Jean-François Quignard

Examineur

Dr. Etienne Sion

Examineur

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

A mon directeur de thèse

Je tiens à remercier le professeur Jean-François Quignard d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour vos conseils durant la rédaction de ce travail. Je vous remercie également de m'avoir accepté pour un SIR durant mes études. Ce dernier m'a permis de découvrir le monde de la recherche et à ainsi renforcé ma détermination à poursuivre dans cette voie.

A ma présidente de jury

Professeure Véronique Michel, merci pour le temps que vous avez accordé à la lecture de ce travail et de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury.

A mon jury

Mr Etienne Sion, Docteur en pharmacie. Merci de me faire l'honneur de participer à ce jury. Vous m'avez également permis avec toute la pharmacie à Ychoux, que je remercie aussi, de découvrir et me perfectionner dans le milieu officinal. Travailler avec vous a toujours été un grand plaisir.

Au laboratoire de pharmacologie et toxicologie neurocardiovasculaire

Je remercie le Pr. Laurent Monassier, directeur du laboratoire pour m'avoir permis d'y réaliser mon stage. Merci particulièrement au docteur Nathalie Niederhoffer pour m'avoir tant appris sur l'AMPK, sur la recherche et avec qui je suis très content de continuer pour encore 3 ans. Je suis également reconnaissant envers Sylvia Da Silva, Hugues Greney, Estelle Ayme- Dietrich, Guillaume Becker, Véronique Kemmel, Anita Lebert, Emma Filaudeau et Naomie Sabo, membres du laboratoire avec lesquels j'ai eu le plaisir de travailler.

A ma famille,

Merci à mes parents, mon frère, ma sœur ainsi qu'à mes grands-parents pour leurs encouragements constants et leur soutien inconditionnel tout au long de mon parcours académique. Ils en ont aussi permis sa réussite

A Sarah

Merci énormément de m'avoir soutenu durant toutes ces années d'études. Tu m'as permis d'être là où j'en suis actuellement et tu as toujours été présente à mes côtés quelle que soit la situation et pour encore longtemps j'en suis sûr.

A ma belle-famille

Je vous remercie également pour votre soutien et votre présence durant ces années qui ont contribué à la réussite de ce parcours.

A mes amis

Merci particulièrement au "Groupe aux milles projets": Alaa, Alix, Camille, Cécile, Clémence, Clément, Éléa, Élise, Esteban, Eve, Hugues, Iris, Marine, Martin, Mélissa, Roxane, Sarah et Simona. Vous avez rempli ces 6 dernières années de moments incroyables et inoubliables. J'ai hâte de planifier nos prochains voyages. Sans vous ces années n'auraient pas été aussi merveilleuses.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES.....	7
LISTE DES TABLEAUX.....	9
TABLE DES ABBRÉVIATIONS.....	10
INTRODUCTION.....	12
I. Le Syndrome métabolique	13
a. Définition	13
b. Épidémiologie	15
c. Pathologies associées et conséquences.....	17
d. État actuel des thérapies	18
II. L'AMPK.....	21
a. Structure de l'AMPK.....	21
b. Modifications post-traductionnelles de l'AMPK	24
c. Régulation endogène.....	25
d. Fonctions de l'AMPK	28
III. Le tissu adipeux	34
a. Le tissu adipeux.....	35
b. Les adipocytes.....	36
c. Le tissu adipeux dans le syndrome métabolique et l'obésité.	40
IV. Effets de l'AMPK sur les fonctions adipocytaires	43
V. L'AMPK dans le syndrome métabolique.....	46
a. Activité de l'AMPK.....	46
b. Pourquoi l'AMPK est-elle inactivée chez les patients obèses ?	48
c. Conséquences	50
VI. AMPK comme cible contre le syndrome métabolique	51
a. AMPK contre l'obésité	51
b. AMPK contre l'HTA.....	54

c.	AMPK contre l'hyperglycémie à jeun	59
d.	AMPK contre l'hypertriglycéridémie.....	61
e.	AMPK et le taux faible d'HDL.	64
f.	Micro-albuminurie	67
VII.	État actuel du ciblage de l'AMPK.....	69
a.	Recherche active de nouvelles molécules	69
b.	Avantages et inconvénients du ciblage de l'AMPK	73
VIII.	Exemple des molécules LNP	74
IX.	Place du pharmacien dans le traitement du syndrome métabolique	78
X.	Conclusion	83
XI.	Bibliographie	84

TABLE DES FIGURES

Figure 1 Prévalence du syndrome métabolique dans les différentes régions du globe en fonction de la définition associée au syndrome métabolique.....	15
Figure 2 Structure de l'AMPK et de ses sous-unités.	24
Figure 3 Mécanismes d'activation de l'AMPK.....	26
Figure 4 Régulation physiologique de l'AMPK	28
Figure 5 Ensemble des cibles de l'AMPK et ses effets induits au niveau lipidique, glucidique mais également cellulaire.	30
Figure 6 Mécanismes d'action des différents activateurs exogènes de l'AMPK.....	33
Figure 7 Composition cellulaire du tissu adipeux	35
Figure 8 Structure des adipocytes blancs, brun et beige.	37
Figure 9 Fonctions sécrétrice du tissu adipeux blanc	38
Figure 10 Comparaison des capacités sécrétoires des tissus adipeux viscéral et sous-cutané entre un patient normopondéral et un patient en situation d'obésité.	41
Figure 11 Évolution des populations cellulaires de l'inflammation chez un patient avec une obésité et une insulino-résistance	42
Figure 12 Augmentation de l'inflammation mesurée via le taux de CRP chez les patients obèses.....	42
Figure 13 Mécanisme d'activation de l'AMPK et ses effets sur les différentes fonctions adipocytaires.....	45
Figure 14 Mesure de l'activation de l'AMPK chez des patients obèses, non-obèses et en post chirurgie bariatrique..	47
Figure 15 Mesure de la phosphorylation de l'AMPK dans le tissu adipeux sous-cutané de patients insulino-résistants ou non.....	47
Figure 16 Effets de l'inflammation sur l'insulino-résistance et sur l'activation de l'AMPK.....	49
Figure 17 Évolution de la prévalence de l'obésité en fonction de l'âge de 1997 à 2020.....	50
Figure 18 Effets de la molécule A-769662 à 30 mg/Kg par jour en intrapéritonéale sur le poids d'animaux contrôles et soumis à un régime enrichi en graisse	52
Figure 19 Histologie du tissu adipeux blanc au niveau inguinal et épipididimal chez des animaux traités avec le A-769662 à 30 mg/Kg par jour en intrapéritonéale	53
Figure 20 Activation de l'AMPK suite au shear-stress.....	54
Figure 21 Régulation de la pression artérielle au niveau central via la voie de l'AMPK	55

Figure 22 Fonctions et dysfonctions endothéliales dans l'obésité	57
Figure 23 : Effet de l'AICAR (400mg/Kg par jour en intrapéritonéale) sur la pression artérielle chez des souris après 14 jours	58
Figure 24 Mesure de l'insulinorésistance chez des souris de 6 semaines avec une alimentation enrichie en graisse (HF) ou non (LF).....	61
Figure 25 Contenu en triglycérides au niveau de cellules hépatiques en culture primaire de souris KO pour la sous-unité $\alpha_{1/2}$ de l'AMPK ou non.....	63
Figure 26 L'activation de l'AMPK augmente le transport du cholestérol vers le foie.....	66
Figure 27 Mécanisme d'action de l'effet protecteur des HDL sur les fonctions endothéliales.	67
Figure 28 Corrélation entre l'adiponectine plasmatique et le rapport Albumine/Créatine dans les urines dans une population Afro-Américaine obèse	68
Figure 29 Comparaison de la distance parcourue et du temps de course chez des souris traitées avec 500mg/Kg par jour d'AICAR ou avec un contrôle	70
Figure 30 Phosphorylation de l'AMPK et de l'ACC suite à l'administration d'AICAR et de MK-8722 sur des cellules HepG2	72
Figure 31 Structures chimique des molécules LNP509 et 599	75
Figure 32 Augmentation de l'adiponectine plasmatique suite à l'administration chronique de LNP509.....	76
Figure 33 Accumulation lipidique dans des cellules HepG2 traitées avec du LNP509 ou 599	77
Figure 34 Image d'information de l'INSERM sur le syndrome métabolique et ses conséquences	79
Figure 35 Comparaison des effets de la cannelle à 500 mg/jour et d'un placebo chez 22 patients traités durant 12 semaines.	80

LISTES DES TABLEAUX

Tableau 1 Différentes définitions du syndrome métabolique	15
Tableau 2 Alimentation à limiter et à privilégier afin d'améliorer les conditions métaboliques et limiter le syndrome métabolique	19
Tableau 3 Exemple de molécules activatrices directes de l'AMPK	32
Tableau 4 Exemple de molécules activatrices indirectes de l'AMPK	33
Tableau 5 Exemple de molécules inhibitrices de l'AMPK.....	34
Tableau 6 Organes et tissus cibles des adipocytokines et effets induits par ces derniers.....	39
Tableau 7 Taux de HDL chez des souris traitées avec différents activateurs de l'AMPK	66

TABLE DES ABREVIATIONS

ACC	Acetyl-CoA carboxylase
AdAM	Allosteric drug and metabolite
ADP	Adénosine diphosphate
AG	Acide gras
AICAR	5-amino-4-imidazolecarboxamide ribonucleoside
AID	Domaine d'auto-inhibition
AMP	Adénosine monophosphate
AMPK	5' adenosine monophosphate activated protein kinase
ApoE	Apolipoprotéine E
ATP	Adénosine triphosphate
CaMKK β	Calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase 2
CBM	Carbohydrate binding module
CBS	cystathionine β -synthase
CPT1	carnitine palmitoyl transféréase I
CRP	Protéine C réactive
DAG	Diacylglycérol
EMA	European medicines agency
eNOS	NO synthase endothéliale
GTT	Glucose tolerance test
HDL	High Density Lipoprotein
HFD	Régime riche en graisse
HSL	Lipase hormonosensible
IL-6	Interleukine 6
IMC	Indice de masse corporelle
IRS-1	insulin receptor substrate 1
KD	Domaine kinase
KO	Knock out
LDL	Low Density Lipoprotein

LF	Régime Low fat
LKB1	Kinase hépatique 1
LNP509	cis-/trans- dicyclopropylmethyl-(4,5-dimethyl-4,5-dihydro-3H- pyrrol-2-yl)-amine
LNP599	N-(3-chloro-2-methylphenyl) -3-methyl- 3,4-dihydro-2H-pyrrol-5-amine hydrochloride
NAFLD	Stéatoses hépatiques non alcoolique
NASH	Stéatose hépatite non alcoolique
NCEP ATPIII	National cholesterol education program adult treatment panel III
NO	Monoxyde d'azote
OMS	Organisation mondiale de la santé
pAMPK	Phospho-AMPK
PPAR	Peroxisome proliferator-activated receptor
TNF α	tumor necrosis factor alpha
VLDL	Very low Density Lipoprotein
WT	Wild Type
α -RIM1/ α -RIM2	Regulatory interactif motif

INTRODUCTION

Au cours des dernières décennies, le syndrome métabolique a émergé comme un défi majeur pour la santé publique mondiale, représentant un ensemble complexe de troubles métaboliques interconnectés tels que l'obésité, l'hyperglycémie, la dyslipidémie et l'hypertension. Malgré l'ampleur croissante de cette épidémie, l'offre thérapeutique reste faible et se limite souvent à des conseils hygiéno-diététiques. La recherche biomédicale s'est donc engagée dans une quête constante afin d'identifier des cibles thérapeutiques novatrices capables de moduler les voies biologiques fondamentales sous-jacentes à ces différents éléments.

Au cours de cette investigation scientifique, a émergé une enzyme découverte initialement dans les années 80 : la 5' adenosine monophosphate activated protein kinase (AMPK), aujourd'hui saluée comme un protagoniste central dans la régulation métabolique. L'AMPK a captivé l'attention de la communauté scientifique de par son dérèglement constaté chez les individus affectés par le syndrome métabolique, laissant entrevoir une corrélation essentielle entre cette enzyme et les manifestations pathologiques associées à cette condition.

Ainsi le présent document aura comme objectif de proposer une analyse de la littérature sur les différents composants du syndrome métabolique et les altérations induites. L'AMPK sera vue comme une potentielle cible contre ces éléments, permettant une compréhension globale du rôle de l'AMPK dans ce contexte particulier et ainsi voir les nombreuses perspectives qu'offrent son activation.

Au-delà de l'exploration théorique, notre recherche se concrétise dans l'examen de deux molécules novatrices, les LNP 509 et 599, développées à Strasbourg, qui servent d'exemples concrets pour dévoiler les multiples bénéfiques potentiels de l'activation de l'AMPK.

I. Le Syndrome métabolique

a. Définition

L'apparition du terme syndrome métabolique remonte aux années 20 mais son utilisation dans le langage courant date des années 50¹. La première définition de cette pathologie revient à l'organisation mondiale de la santé (OMS) en 1999²

Mais depuis, de nombreuses autres définitions ont été formulées (voir tableau 1).

Selon le *National cholesterol education program adult treatment panel III (NCEP ATP III)*, le syndrome métabolique chez l'adulte, aussi appelé syndrome X, se définit par la présence d'au moins 3 caractères parmi la liste suivante³ :

- Obésité androïde : Tour de taille supérieur à 102 cm chez l'homme et 88 cm chez la femme (variable selon l'ethnie⁴, les patients Sud-asiatiques, Japonais et chinois ont un tour de taille limite inférieur, 90 cm chez les hommes et 80 cm chez les femmes²)
- Hypertension artérielle : Tension supérieure à 130/85 mmHg ou présence d'un traitement antihypertenseur.
- Hypertriglycéridémie : Triglycérides supérieurs à 1,5 g/l [0,35 – 1,5 g/l])
- Taux de *high density lipoprotéine* (HDL) bas : HDL-C inférieur à 0,4 g/l chez l'homme [$>0,4$ g/l] et 0,5 g/l [$>0,5$ g/l] chez la femme.
- Hyperglycémie à jeun : Glycémie à jeun supérieure à 1,1 g/l [0,70 g/l – 1,00 g/l]⁵

D'autres définitions⁶ comme celles de la fédération internationale du diabète définit le syndrome métabolique comme la présence obligatoire d'une obésité avec une circonférence abdominale supérieure à 94 cm chez l'homme et 80 cm chez la femme en plus de 2 autres facteurs parmi ceux mentionnés précédemment⁷.

D'autres éléments peuvent être ajoutés à ces facteurs, par exemple dans la définition de l'OMS la présence d'une excrétion urinaire d'albumine supérieure à 20 µg/min⁷.

Dû à l'ensemble des différences entre les définitions, le taux mentionné dans les littératures peut varier en fonction de la définition prise en compte.

<i>Critères</i>	OMS (1999)	EGIR (1999)	ATP III (2001)	AACE/ACE (2003)	IDF (2005)	AHA/NHLBI (2005)
Glucose et (ou) homéostasie de l'insuline	Diabète, intolérance glucose, insulino-résistance	Insulino-résistance ou hyperinsulinémie	Glucose à jeun > 6,1 mmol/L	Glucose à jeun entre 6,1 et 6,9 mmol/L ou 2h post-glucose challenge 7,8-11,1 mmol/L	Glucose à jeun > 5,6 mmol/L ou diagnostique de diabète de type 2	Glucose à jeun > 5,6 mmol/L
Obésité	IMC > 30.	Tour de taille > 94 cm chez l'homme et 80 cm chez la femme	Tour de taille > 102 cm chez l'homme et 88 cm chez la femme		Ethnie dépendante, pour les européens tour de taille supérieur à 94cm chez l'homme et 80 cm chez la femme	Tour de taille > 102 cm chez l'homme et 88 cm chez la femme
Lipidémie (mmol/L)	Triglycérides > 1,7 et/ou HDL < 1 chez la femme et 0,9 chez l'homme	Triglycérides > 2 et/ou HDL < 1	Triglycérides > 1,7 et/ou HDL < 1,3 chez la femme et 1 chez l'homme	Triglycérides > 1,7 et/ou HDL < 1,3 chez la femme et 1 chez l'homme	Triglycérides > 1,7 et/ou HDL < 1,3 chez la femme et 1 chez l'homme	Triglycérides > 1,7 et/ou HDL < 1,3 chez la femme et 1 chez l'homme
Tension artérielle (mmHg)	> 140/90	> 140/90	> 130/>85	> 130/85	> 130/>85	> 130/>85
Autre	Micro albuminurie					

Diagnostique en présence de...	Anomalie du glucose ou de l'insuline + au moins 2 autres critères	Anomalie du glucose ou de l'insuline + au moins 2 autres critères	3 ou plus des 5 critères	N'importe lequel de ces critères	Tour de taille élevé + au moins 2 autres critères	3 ou plus des 5 critères
--------------------------------	---	---	--------------------------	----------------------------------	---	--------------------------

Tableau 1 Différentes définitions du syndrome métabolique

AACE/ACE : American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, AHA/NHLI American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood, institute, ATP III National cholesterol education programme adult treatment panel III, EGIR : European Group for the Study of Insulin Resistance, IDF : International Diabetes Federation⁶

b. Épidémiologie⁸

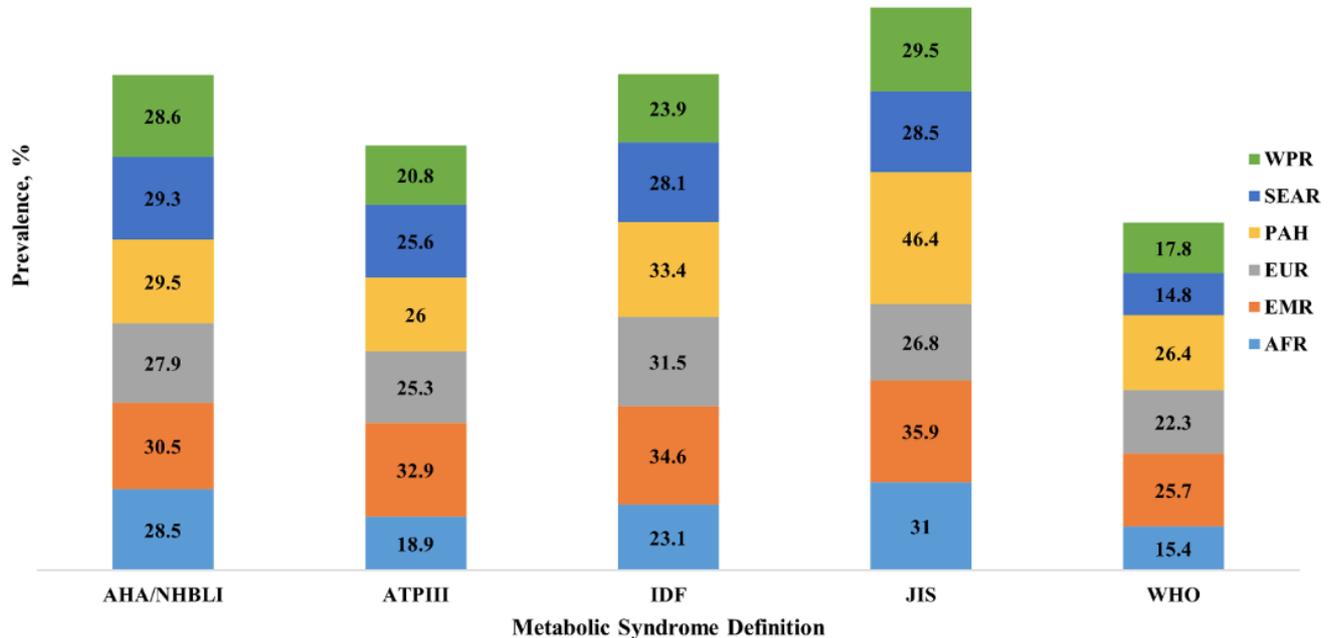


Figure 1 Prévalence du syndrome métabolique dans les différentes régions du globe en fonction de la définition associée au syndrome métabolique⁸.

WPR : Pacifique ouest, SEAR : Asie du Sud-est, PAH : Amérique, EUR : Europe, EMR : Méditerranée orientale, AFR : Afrique. JIS : Consensus entre la AHA/NHLI et l'IDF

A travers le monde la prévalence du syndrome métabolique varie entre les zones géographiques (voir figure 1).

Ainsi en 2021 si l'on suit la prévalence du syndrome métabolique selon la définition de l'ATPIII on retrouve le taux le plus important à l'est du bassin méditerranéen avec 32,9% et à l'opposé le taux le plus faible en Afrique avec 18,9%. Mais on retrouve des différences importantes selon la définition choisie par exemple si l'on suit la définition de l'OMS la prévalence en Afrique est de 15,4% alors que selon la définition de l'*American heart association* elle est de 28,5%⁸.

On retrouve également au niveau mondial une différence entre les pays en fonction des revenus des populations. Ainsi, d'après la définition de l'ATPIII, pour les pays ayant un faible niveau de revenu on a une prévalence de 8,9% alors que, parmi les pays ayant un niveau de revenus élevé cette prévalence est de 25,9%. Cette différence entre les pays en fonction du niveau de revenus s'explique par un accès à l'alimentation différent et un régime plus riche en graisse dans les pays à haut niveau de revenus. Cependant cette différence entre les niveaux de revenus tend à disparaître, ce phénomène s'explique par une généralisation d'un mode de vie moins sain avec un régime alimentaire déséquilibré et une réduction de l'activité physique⁸.

En France en 2003 dans la population des 35 à 64 ans cette prévalence était de 22,5% chez les hommes et 18,5% chez les femmes. La prévalence mesurée était d'autant plus élevée que la population était âgée et au contraire plus faible dans les populations pratiquant une activité physique et dans les populations avec un niveau d'éducation élevé⁹. Cette dernière relation entre éducation et syndrome métabolique s'expliquerait par des facteurs économiques permettant l'accès à une alimentation saine et équilibrée, l'accessibilité aux activités sportives, de loisir et l'accès aux soins⁹. Ces facteurs permettent de limiter la sédentarité ainsi qu'une alimentation déséquilibrée, ces 2 éléments étant les principaux facteurs de développement d'une obésité pouvant entraîner une insulino-résistance, un taux élevé de cholestérol ou encore une augmentation de la pression sanguine¹⁰.

On retrouve également des particularités géographiques au sein de la France avec une prévalence plus élevée dans le nord (à Lille 25,9 % des hommes) que dans le sud (à Toulouse 17,1 % des hommes). Ces différences peuvent provenir notamment d'une alimentation

différente, le sud ayant un régime méditerranéen, plus pauvre en viande et plus riche en légume⁹.

Cependant cette dernière étude (MONICA) visant à évaluer la prévalence du syndrome métabolique date de 2003, depuis, la situation à continuer à se détériorer avec une augmentation de l'obésité dans la population, le taux actuel devrait donc être supérieur aux chiffres de 2003.

La prévalence du syndrome métabolique à travers le globe est fortement liée à l'obésité¹¹, une pathologie dont la prévalence est également en croissance dans toute les régions du monde avec une augmentation de 12% entre 1999 et 2018¹² au niveau mondial.

c. Pathologies associées et conséquences

Le syndrome métabolique peut entraîner de nombreuses pathologies avec des atteintes cardiovasculaires comme des accidents vasculaires cérébraux dont le risque est augmenté¹³. On retrouve aussi une augmentation de la prévalence d'autres pathologies comme le diabète de type 2 ou encore la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD).

Chez les patients avec un syndrome métabolique on retrouve une atteinte des reins plus importante, chez des patients obèses le risque d'atteinte rénale est augmenté avec un risque plus important d'albuminurie et de glomérulosclérose ce qui aggrave l'évolution des maladies rénales chroniques. Les patients ayant subi une greffe rénale ont un risque plus important de perte du greffon en cas d'obésité¹⁴.

On retrouve également chez ces patients des troubles gynécologiques¹⁵ avec des fonctions endocrines perturbées. Ainsi les femmes avec un syndrome métabolique seront sujettes à une augmentation du risque de cancer de l'endomètre¹⁶.

Il a été observé chez les patients souffrant d'un syndrome métabolique une augmentation de la prévalence des maladies neurodégénératives, notamment des maladies d'Alzheimer, de parkinson et d'Huntington¹⁷. Par exemple, pour la maladie d'Alzheimer il a été observé chez des patients obèses âgés entre 40 et 45 ans une multiplication par 3 du risque d'Alzheimer par rapport aux patients ayant un indice de masse corporelle (IMC) normal. Les autres facteurs du

syndrome métabolique comme l'hypertension ou encore l'hyperglycémie sont également des éléments à risque pour cette pathologie, les mécanismes restent cependant à clarifier¹⁷.

Le syndrome métabolique et l'ensemble des pathologies associées entraînent une augmentation du coût des soins pour les patients. Le syndrome métabolique entraîne chaque année aux États-Unis une augmentation de 20% du coût des soins chez les patients (>65 ans) atteints d'un syndrome métabolique par rapport aux patients sains¹⁸. Ce chiffre tend cependant à varier en fonction des facteurs de risque du patient. Par exemple, le diabète, (pathologie fortement associée au syndrome métabolique) représente à lui seul entre 2,5% et 15% des dépenses de santé¹⁹.

d. État actuel des thérapies

Il n'existe actuellement aucune thérapie permettant de traiter spécifiquement le syndrome métabolique et l'ensemble de ses composantes. Il est cependant possible d'agir sur les différents critères vus précédemment.

Cela peut être via des modifications de son hygiène de vie :

- En premier lieu, pratiquer une activité physique permettrait de lutter contre le surpoids ainsi que de diminuer l'insulino résistance.
- Éviter de fumer. Le tabagisme augmente le risque de diabète de type 2 et favorise l'accumulation de graisse abdominale ²⁰.
- Limiter sa consommation d'alcool (une consommation d'un verre par jour augmente le risque d'un syndrome métabolique de 10 %, plus de 2 verres par jour (24 g d'alcool) augmente le risque de 42 %²¹).
- Adopter une alimentation saine et équilibrée permettrait de diminuer l'apport calorique, l'apport de sel ou encore d'acides gras²² (voir tableau 2). En effet lors d'un régime destiné à abaisser le taux de triglycérides, il est conseillé de remplacer le beurre par des huiles végétales, d'éviter la charcuterie, de privilégier le poisson à la viande, de limiter les produits laitiers riches en graisse, de consommer moins de 2 œufs par semaine, d'avoir un apport suffisant en fibres, de limiter les fruits à 2-3 maximum par

jour (leur richesse en fructose augmente les triglycérides, il faut privilégier les fruits moins sucrés comme les fraises ou les pastèques²³), de limiter les sucres simples (glucose, fructose, saccharose) et de réduire l'apport calorique pour les personnes en situation de surcharge pondérale²⁴.

Limiter	Privilégier	Effets
AG saturés (beurre, fromage, viandes grasses, charcuterie) Apport lipidique < 30% de la ration calorique 	AG insaturés (huiles de tournesol, maïs, colza, d'olive) 	Diminution du cholestérol total et LDL
Apport alimentaire de cholestérol < 300mg/J (jaune d'œuf, le beurre, les abats, charcuterie et les laitages non écrémés) 	Légumes secs, poissons et les viandes maigres 	Diminution du cholestérol total
Sucres raffinés Apport glucidique ≈ 50% de la ration calorique 	Glucides complexes (pain, pâtes) 	Diminution des triglycérides et augmentation des HDL

Tableau 2 Alimentation à limiter et à privilégier afin d'améliorer les conditions métaboliques et limiter le syndrome métabolique²⁴ et Cours du Pr. Dufourcq AG : Acide gras LDL : Low density lipoproteine

Certains éléments peuvent également être pris en charge à l'aide de traitement médicamenteux. Le contrôle de la glycémie peut être obtenu à l'aide de traitement anti-

hyperglycémiant comme le Glucophage® (Metformine), l'hypertension par des médicaments anti-hypertenseurs comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les sartans. Dans la lutte contre l'hypertriglycéridémie, seront indiqués des traitements hypotriglycéridémiants et normolipidémiant comme l'Elisor® (Pravastatine).

Concernant l'obésité, principal facteur de risque du syndrome métabolique, peu de traitements existent, ces derniers sont principalement chirurgicaux. Des molécules anorexigènes ont été proposées, par exemple l'acomplia® (Rimonabant) qui est un dérivé cannabinoïde agissant comme antagoniste des récepteurs cannabinoïdes CB1²⁵. Il a cependant été retiré du marché en 2008 suite à une augmentation des troubles dépressifs chez les patients traités²⁶.

On retrouve également le Mysimba®, une association de Bupropion, un inhibiteur sélectif de la recapture neuronale des catécholamines initialement indiqué dans l'abstinence tabagique²⁷ et de Naltrexone, un antagoniste des récepteurs mu aux opiacées, initialement indiquée dans l'alcoolisme et la dépendance aux opiacées²⁸. Cette association a été autorisée par l'*European medicines agency* (EMA) en 2014 mais n'est pas encore commercialisée en France. La balance bénéfice risque de ce dernier n'étant pas favorable²⁹.

Un autre médicament utilisé abusivement pour la perte de poids fut le médiateur® (Benfluorex), initialement indiqué dans le diabète de type 2. Son utilisation fut cependant largement détournée, causant en France entre 1520 et 2100 décès³⁰.

Actuellement, plusieurs médicaments disponibles sur le marché ont une indication contre l'obésité comme le Xénical® (Orlistat). Il n'est cependant pas recommandé par les autorités à cause de ses effets indésirables. Ce médicament n'est également pas remboursé avec un service médical rendu et une amélioration du service médical rendu insuffisant³¹

Depuis mars 2022 ont été autorisés par l'EMA des incrétilo mimétiques indiqués contre l'obésité (IMC>30), ou un surpoids (IMC entre 25 et 30) avec la présence d'une pathologie associée au surpoids³².

Le premier de ces incrétilomimétiques est le Wegovy® (semaglutide), son mécanisme d'action est principalement lié à un effet anorexigène obtenu par son action sur les récepteurs *glucagon like peptide 1* (GLP-1). Suite à une évaluation par la haute autorité de santé, le Wegovy® a obtenu un SMR important, et un ASMR jugé absent pour l'indication suivante :

“en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique pour la gestion du poids, incluant la perte de poids et le maintien du poids, uniquement chez l'adulte ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ et âge ≤ 65 ans en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle bien conduite ($< 5 \%$ de perte de poids à six mois).” Cet avis est valable pour 2 ans³³. L'autorisation d'accès précoce délivrée au médicament a cependant été retirée par l'industriel en octobre 2023³⁴.

L'utilisation de ces médicaments pour cette indication, nécessite des doses supérieures à celles utilisées pour le diabète (2,4 mg par semaine). Après 68 semaines de traitement les patients perdaient en moyenne 17,4% de leur poids. Cependant cet ralentit au fil du temps sans perte de poids supplémentaire après 1 an. Cet effet est réversible, l'arrêt du traitement étant associé à une reprise de poids³².

Le syndrome métabolique est une pathologie multifactorielle avec une croissance importante et de nombreuses conséquences économiques et sanitaires. L'offre thérapeutique reste cependant limitée avec une recherche active de nouvelles cibles

II. L'AMPK

Les premiers travaux sur l'AMPK datent des années 70 où a été identifiée une activité kinase dépendante de l'adénosine triphosphate (ATP) sur l'acétyl-CoA Carboxylase (ACC) ainsi que sur l'Hmg-CoA reductase. En 1987 on a découvert que la même enzyme était impliquée dans ces 2 activités, ainsi apparaît en 1988 le terme AMPK pour 5' adénosine monophosphate activated protein kinase.

L'AMPK a été purifiée et séquencée en 1994³⁵.

a. Structure de l'AMPK

L'AMPK est une sérine/thréonine protéine kinase organisée en complexe trimérique avec 3 sous-unités différentes : α , β , γ (voir figure 2). Elle est codée chez l'homme par 7 gènes différents répartis sur 5 chromosomes³⁶.

- La sous-unité α existe sous 2 isoformes ($\alpha 1$ codé par le gène PRKAA1 (Chr. 5p12) et $\alpha 2$ codé par PRKAA2 (Chr. 1q31)³⁵). Cette sous-unité contient plusieurs domaines, un domaine kinase (KD) comportant la Thréonine 172 située sur la boucle en T dont la phosphorylation active l'AMPK³⁷. Le deuxième est un domaine d'auto-inhibition (AID) dont l'interaction avec KD induit une inhibition de l'AMPK. Elle comporte aussi un domaine α -CTD, qui est un site de liaison avec la sous-unité β . On retrouve également 2 *regulatory interacting motif* (α -RIM1/ α -RIM2), dans une conformation active α -RIM1 qui sera lié au site 2 de la sous-unité γ et α -RIM2 qui interagira avec le site 3 de la sous-unité γ . Cette interaction expliquerait le changement allostérique observé suite à la fixation d'adénosine monophosphate (AMP) dans la sous-unité γ ³⁸. Outre la Thréonine 172 on retrouve également une serine en position 485 pour $\alpha 1$ et 491 pour $\alpha 2$ qui sont des sites potentiels de phosphorylation notamment par l'AKT qui permettent de diminuer l'activité de l'AMPK³⁹.
- La sous-unité β existe également sous 2 isoformes ($\beta 1$ codé par le gène PRKAB1 (Chr. 12q24.1) et $\beta 2$ par PRKAB2 (Chr. 1q21.1)³⁵). Elle contient un site *carbohydrate binding module* (CBM), l'interaction entre CBM et KD forme une poche *allosteric drug and metabolite* (ADaM) où des activateurs directs de l'AMPK peuvent se lier.⁴⁰ Elle contient également un domaine β -SID permettant les liaisons avec les sous-unités α et γ . On retrouve sur cette sous-unité une serine en position 108 qui est un site autophosphorylable par l'activité catalytique de la sous-unité $\alpha 1$ permettant d'augmenter l'activité de l'AMPK⁴¹.
- La sous-unité γ existe sous 3 isoformes ($\gamma 1$ codé par le gène PRKAG1 (Chr. 12q12-14), $\gamma 2$ par PRKAG2 (Chr. 7q35-36) et $\gamma 3$ par PRKAG3 (Chr. 2q35)³⁵). Cette sous-unité contient des séquences *cystathionine β -synthase* (CBS) communes à toutes les isoformes qui sont des sites de liaisons pour les ligands physiologiques de l'AMPK que sont l'AMP, l'adénosine diphosphate (ADP) et l'ATP⁴². En réalité le site CBS 2 sera toujours vide et le site CBS 4 peut uniquement être lié à de l'AMP sans échange possible⁴³. Les sites de régulation seront donc les sites CBS 1 et CBS 3. Cette sous-unité contient une extrémité N-terminale de longueur isoforme dépendante dont le rôle

n'est pas encore défini. Elle contient également un site de liaison avec la sous-unité β . Cependant dans la sous-unité γ uniquement le site CBS 3 interagit directement avec la sous-unité α , interaction modulée par l'AMP et l'ATP. Mais il a été montré lors d'étude de mutation que quand CBS 1 et CBS 4 sont rendus non fonctionnels, l'affinité de CBS 3 pour l'AMP diminue d'un facteur 10 à 100 par rapport à l'ATP. L'ATP étant à concentration très élevée CBS 3 ne lie plus que l'ATP, même lors de situation de stress énergétique, rendant l'enzyme non fonctionnel. Ainsi CBS1 et 4 permettent d'augmenter l'affinité de CBS 3 pour l'AMP, augmentant donc la sensibilité de détection du stress énergétique⁴⁴.

Au total dans l'organisme 12 isoformes différents existent, exprimés différemment selon les tissus. Par exemple l'isoforme $\alpha 1\beta 1\gamma 1$ de l'AMPK est exprimé de manière ubiquitaire⁴² et donc, est le principal responsable de l'activité de l'AMPK au niveau de l'organisme. Contrairement à l'isoforme $\alpha 2\beta 2\gamma 3$ qui est présent de façon prédominante dans les muscles squelettiques⁴⁵.

Cependant chacun de ces isoformes existent également sous différents transcrits suite à un processus d'épissage alternatif. On retrouve ainsi pour la sous-unité α les transcrits $\alpha 1.1$, $\alpha 1.2$, $\alpha 1.3$ et $\alpha 2.1$. Pour la sous-unité β les transcrits $\beta 1.1$ et $\beta 2.1$ et pour la sous-unité γ les formes $\gamma 1.1$, $\gamma 2.1$, $\gamma 2.2$, $\gamma 2.3$, $\gamma 3.1$ et $\gamma 3.2$ ³⁵.

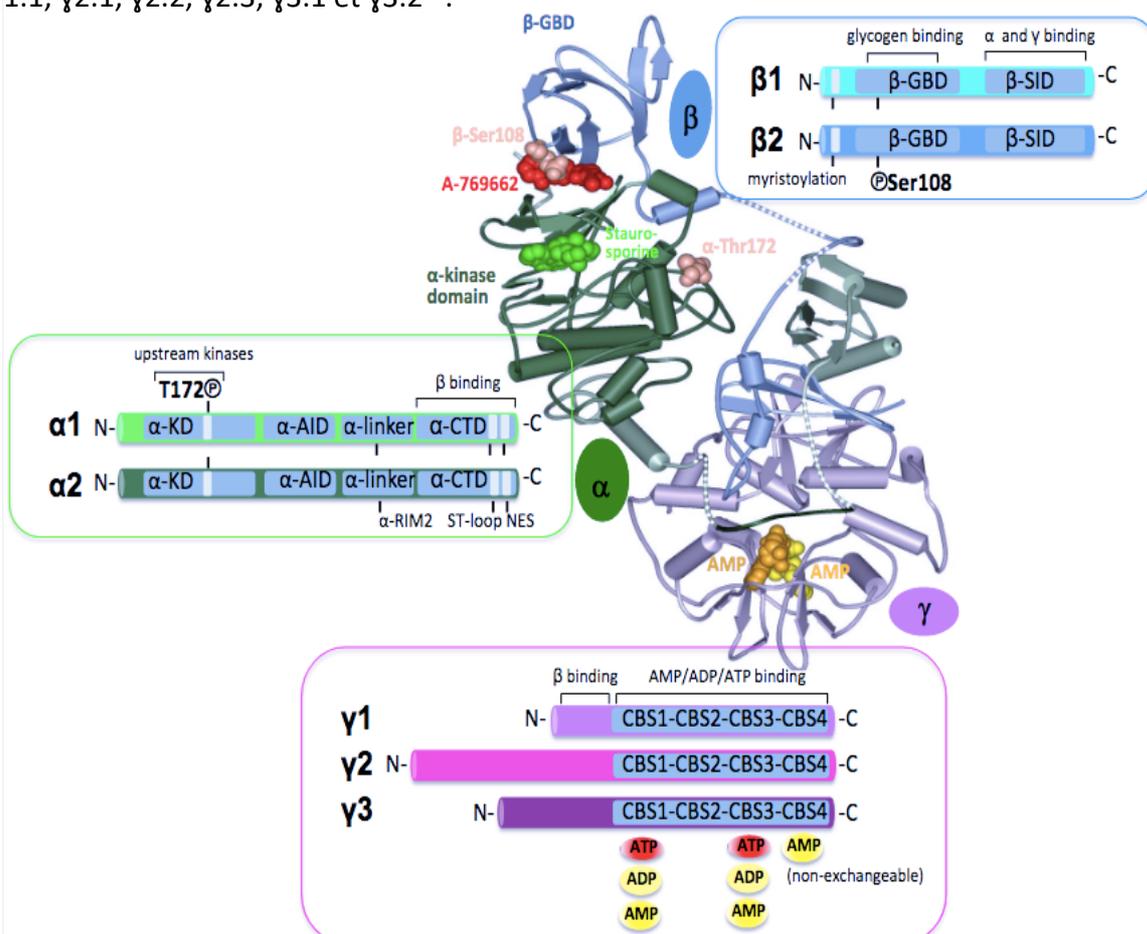


Figure 2 Structure de l'AMPK et de ses sous-unités³⁶.

L'AMPK est constituée d'une sous-unité α portant le domaine catalytique (KD) et de 2 sous-unités régulatrices β et γ . La sous-unité β contient un site d'activation allostérique, cible d'activateurs exogènes ; la sous-unité γ porte les sites de liaison des régulateurs endogènes AMP, ADP et ATP.

b. Modifications post-traductionnelles de l'AMPK

Une des principales modifications post-traductionnelles de l'AMPK est une phosphorylation activatrice au niveau de la sous-unité catalytique α sur la Thréonine 172.

Cependant de nombreuses autres modifications sont possibles⁴⁶ :

- **Phosphorylation** : Outre la phosphorylation activatrice sur la Thréonine 172 de nombreuses autres phosphorylations sont possibles sur l'ensemble des sous-unités mais peuvent également inhiber l'activité de l'AMPK. Par exemple une phosphorylation sur la serine 175 d' α 1 ou 173 d' α 2 va inhiber l'activité de l'AMPK en empêchant la phosphorylation sur la thréonine 172. A l'inverse, une phosphorylation sur la sérine 182 de la sous-unité β 1 ou sur la thréonine 284 de la sous-unité γ 1 va activer l'AMPK.
- **Ubiquitination** : On retrouve de l'ubiquitination sur les différentes sous-unités de l'AMPK. Ces modifications peuvent être délétères, ainsi dans le domaine SID de la sous-unité α 2, une ubiquitination sur la lysine 470 favorisera la progression de cancers. Également une ubiquitination sur la sous-unité β 1 entrainera une dégradation de cette sous-unité au sein du tissu adipeux brun ainsi que dans les adipocytes, diminuant l'oxydation des acides gras.
- **Acétylation** : Les acétylations actuellement connues sont uniquement sur la sous-unité α et γ . Par exemple une acétylation dans la sous-unité α 1 au sein du domaine AdAM sur la lysine 31 ou 33, entrainera une stabilisation de cette poche. Cette stabilisation permet de favoriser la fixation de ligands dans ce site.
- **Oxydation** : Les oxydations s'effectuent principalement au niveau de la sous-unité α , sur les 2 isoformes. Elles peuvent être activatrice ou inhibitrice, par exemple une oxydation

sur la cystéine 299 et 304 dans le domaine AID de la sous-unité $\alpha 1$ activera l'AMPK et une oxydation dans le domaine KD de la cystéine 130 et 174 de la sous-unité $\alpha 2$ inhibera l'activité de l'AMPK et empêchera les interactions avec les kinases de l'AMPK.

c. Régulation endogène

De manière physiologique, l'AMPK est régulée de 3 façons différentes (voir figure 3).

- Activation via une **phosphorylation** sur la Thréonine 172 de la sous-unité catalytique : la phosphorylation sur cette thréonine va être induite principalement par 2 kinases. La première est la kinase hépatique B1 (LKB1) qui est une kinase initialement identifiée comme suppresseur de tumeur et étant constitutivement active. La seconde est la Calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase 2 (CaMKK β), activée suite à une augmentation du calcium intracellulaire. Ces phosphorylations sont favorisées par la modification conformationnelle induite par la fixation de l'AMP⁴⁷. Cette phosphorylation est responsable d'une augmentation par 100 de l'activité de l'AMPK. TAK1 serait également une kinase pouvant activer l'AMPK, cependant son action serait moins importante que les 2 autres kinases et reste encore à clarifier⁴⁸.
- **Protection** contre la **déphosphorylation** : Les changements de conformation induits par l'AMP permettent également d'inhiber les processus de déphosphorylation provoqués par des phosphatases comme la protéine phosphatase 2A ou 2B. Cela permet de favoriser l'activité de l'AMPK⁴⁷. A l'inverse l'ATP bloque cette protection, favorisant la forme non phosphorylée de l'AMPK.
- **L'activation allostérique** : la liaison de l'AMP sur le site CBS 1 dans la sous-unité γ provoque un changement de conformation qui va défaire l'interaction inhibitrice entre le domaine AID et le domaine KD. Cela activera le complexe AMPK indépendamment de la phosphorylation⁴², et augmentera par 10 l'activité de l'AMPK dans les cellules de mammifère et par 2 dans les bactéries recombinantes.

L'ADP permet également de protéger l'AMPK contre la déphosphorylation mais de manière plus faible par rapport à l'ATP, il ne peut pas activer l'AMPK de manière allostérique⁴⁹. Son rôle sur la phosphorylation de l'AMPK reste cependant controversé. Certaines sources le

mettent comme facteur favorisant la phosphorylation. Pour d'autres sources l'ADP n'aurait pas d'effet sur la phosphorylation⁴⁴.

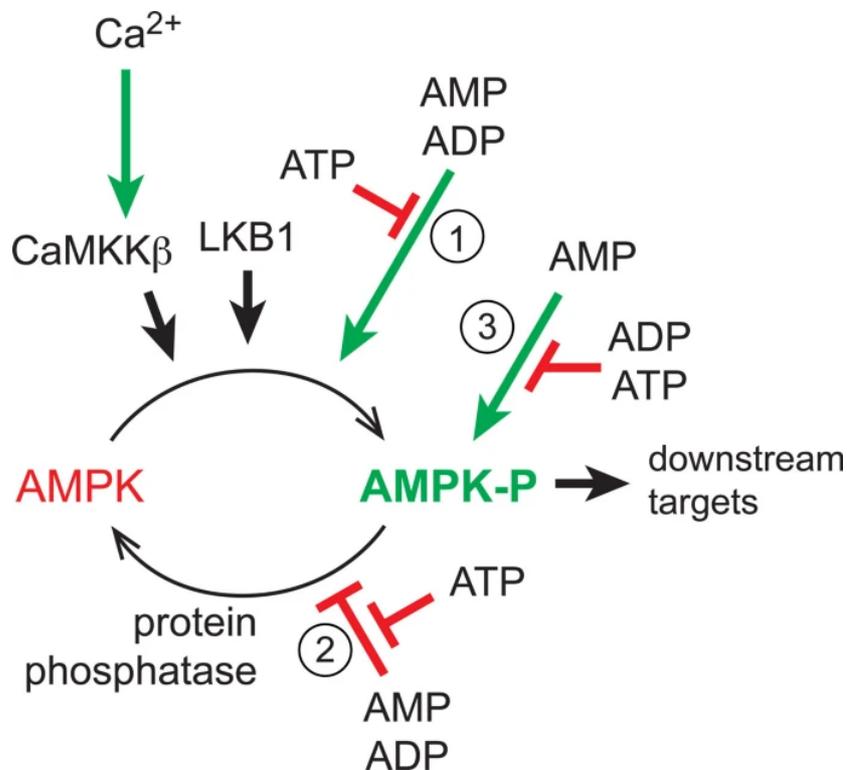


Figure 3 Mécanismes d'activation de l'AMPK⁴⁷. L'augmentation du rapport AMP(ADP)/ATP permet d'agir sur l'AMPK en favorisant l'action des kinases activatrices (1), en bloquant l'action des phosphatases (2) et en l'activant de manière allostérique (3)

Physiologiquement l'AMPK sera régulée par différents facteurs dans différentes situations⁵⁰ (voir figure 4), l'activation de l'AMPK est mesurée par le rapport pAMPK_{Thréonine 172}/AMPK_{Total}.

Lors d'une nutrition excessive l'AMPK aura tendance à être inhibée. Par exemple suite à une alimentation riche, l'augmentation des acides gras circulants va entraîner une augmentation de céramide (sphingolipide) et également de diacylglycérol (DAG). La céramide va activer la protéine phosphatase 2A, cette protéine va entraîner la déphosphorylation de l'AMPK et donc son passage de la forme phospho-AMPK (pAMPK) à AMPK, forme inactive de l'AMPK. Également l'accumulation de DAG va activer la protéine kinase C qui va entraîner une phosphorylation inhibitrice sur la sérine en position 485 pour la sous-unité α_1 ou 491 pour la sous-unité α_2 ⁵⁰.

D'autres éléments liés à une alimentation excessive seront également inhibiteurs de l'AMPK comme un taux élevé d'insuline qui via la voie de l'AKT va inhiber l'AMPK grâce à une phosphorylation sur les 2 sérines vues précédemment. Également, un taux élevé d'acide aminé ou encore une glycémie élevée qui induira une production de glycogène, ce dernier pouvant inhiber l'AMPK via une liaison directe au niveau de la sous-unité β ⁵¹.

A l'inverse lors d'une alimentation restreinte, comme dans une situation de jeûne, l'organisme aura tendance à activer l'AMPK pour contrecarrer un déficit énergétique. Par exemple lors d'une restriction calorique on a une augmentation de la ghréline au niveau hypothalamique. Cette hormone est principalement sécrétée au niveau digestif mais également au niveau de l'hypothalamus, elle a de nombreuses fonctions et notamment une stimulation de l'appétit⁵². Au niveau central, la ghréline augmente la concentration en calcium intracellulaire via une activation du RCPGq GHSR1a qui permettra d'augmenter la concentration en calcium intracellulaire et ainsi d'activer la CamKK2 qui pourra phosphoryler l'AMPK dans l'hypothalamus⁵³ et donc l'activer.

Mais à l'inverse, en périphérie, au niveau du foie et du tissu adipeux, la ghréline inhibe l'activité de l'AMPK via notamment son activation de la néoglucogénèse, le glucose inactivant l'AMPK. Également en opposition à la situation de nutrition excessive, une diminution en insuline permettra une diminution de l'activité de phosphorylation inhibitrice de l'AKT sur AMPK.

Lors d'un exercice les besoins en ATP et les dépenses énergétiques sont augmentés. L'augmentation de la consommation en ATP induira une augmentation du rapport AMP/ATP, c'est ce rapport, qui, comme mentionné précédemment permettra d'activer l'AMPK. De plus, lors d'un effort on observe une contraction musculaire induisant une libération de calcium notamment depuis le réticulum endoplasmique. L'augmentation de la concentration intracellulaire de calcium entraîne l'activation de l'AMPK via CaMKK2⁵⁰.

Enfin, lors du vieillissement on observe une diminution de la capacité de réponse de l'AMPK aux différents stimuli, comme la dépense énergétique. L'origine de cette diminution reste cependant inconnue, mais elle pourrait être liée à l'installation d'une inflammation chronique chez les personnes âgées qui inactive l'enzyme⁵⁰. Par exemple, si on mesure l'activité de

l'AMPK via un western blot sur des échantillons de peau humaine⁵⁴ provenant de patients âgés (plus de 50 ans) par rapport à des patients plus jeunes (moins 20 ans) on observe que l'activité de l'AMPK est presque divisée par 2 chez les patients plus âgés.

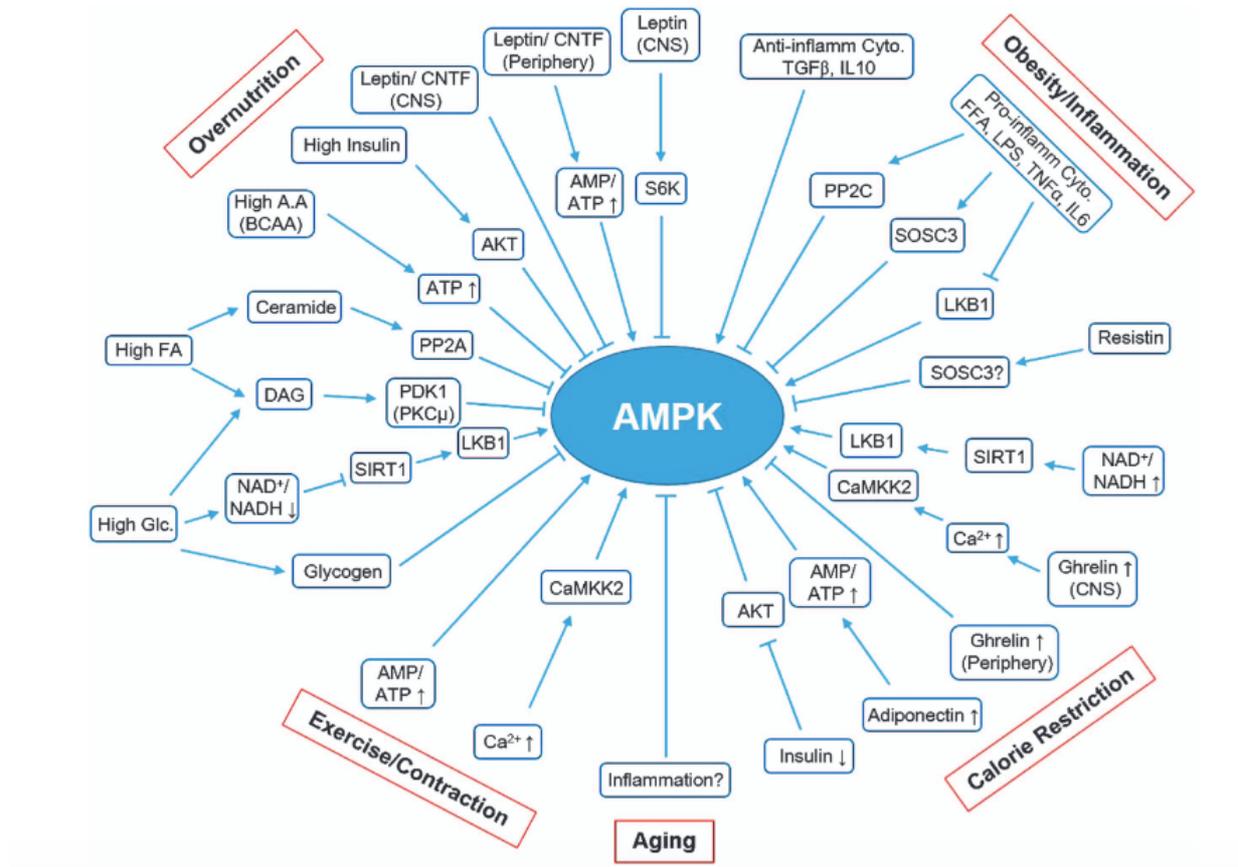


Figure 4 Régulation physiologique de l'AMPK⁵⁰. L'AMPK peut être activée ou inhibée par de nombreux facteurs liés à une alimentation trop riche, de l'obésité, une inflammation, un exercice, lors du vieillissement ainsi qu'à la suite d'une restriction calorique

d. Fonctions de l'AMPK

L'AMPK est donc un senseur énergétique au niveau cellulaire, qui est activé lorsque le rapport AMP(ADP)/ATP est élevé, signe d'un déficit énergétique et qui au contraire est inhibé quand le niveau d'ATP augmente, diminuant ce rapport⁵⁵.

Son objectif sera donc d'augmenter la production d'ATP en stimulant les systèmes cataboliques comme la glycolyse ou la biogénèse mitochondriale et à l'inverse diminuer sa consommation en inhibant les voies anaboliques comme la synthèse protéique et la glycogénèse (voir figure 5).

Les domaines d'action de l'AMPK sont nombreux et peuvent être classés en 4 grandes catégories :

- **Métabolisme glucidique**, avec une diminution de la glycogénèse via une inhibition de la glycogène synthase, une stimulation de la glycolyse via une activation de la 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase 2 et 3 (PFKFB2/PFKFB3), une inhibition de la néoglucogénèse dans le foie, une augmentation de la captation de glucose dans les tissus périphériques via une inhibition de TBC1D1 augmentant l'expression du transporteur GLUT-4.

- **Métabolisme lipidique**, avec entre autres une inhibition de la synthèse des acides gras et du cholestérol ainsi qu'une stimulation de l'oxydation des acides gras.

- **Métabolisme cellulaire**, avec un arrêt de la prolifération cellulaire en induisant un arrêt à la phase G1/S du cycle cellulaire. L'AMPK va également stimuler l'autophagie via une phosphorylation activatrice de la *unc-51-like autophagy-activating kinase 1* (ULK1) et grâce à une phosphorylation inhibitrice de mTORC1, facteur inhibiteur de l'autophagie. L'AMPK favorise également la mitophagie. L'AMPK va activer, via une phosphorylation le *mitochondrial fission factor*, cela va permettre d'induire la fission de la mitochondrie, première étape indispensable pour la suite de la mitophagie⁵⁶.

- **Amélioration de l'insulino-sensibilité**, de manière directe via la phosphorylation de l'IRS-1 (insulin receptor substrate 1) et ainsi, la potentialisation des effets de l'insuline ou de manière indirecte, en augmentant la sécrétion d'adiponectine, la principale adipokine insulino-sensibilisatrice.

En plus de ses effets au niveau périphérique on retrouve également une action de l'AMPK au niveau central avec son rôle dans le contrôle de la satiété. Une activation de l'AMPK au niveau de l'hypothalamus augmente la prise alimentaire⁵⁷.

L'AMPK est présente dans l'ensemble de l'organisme mais de façon plus importante dans les organes impliqués dans le métabolisme, notamment au niveau du foie et du tissu adipeux.

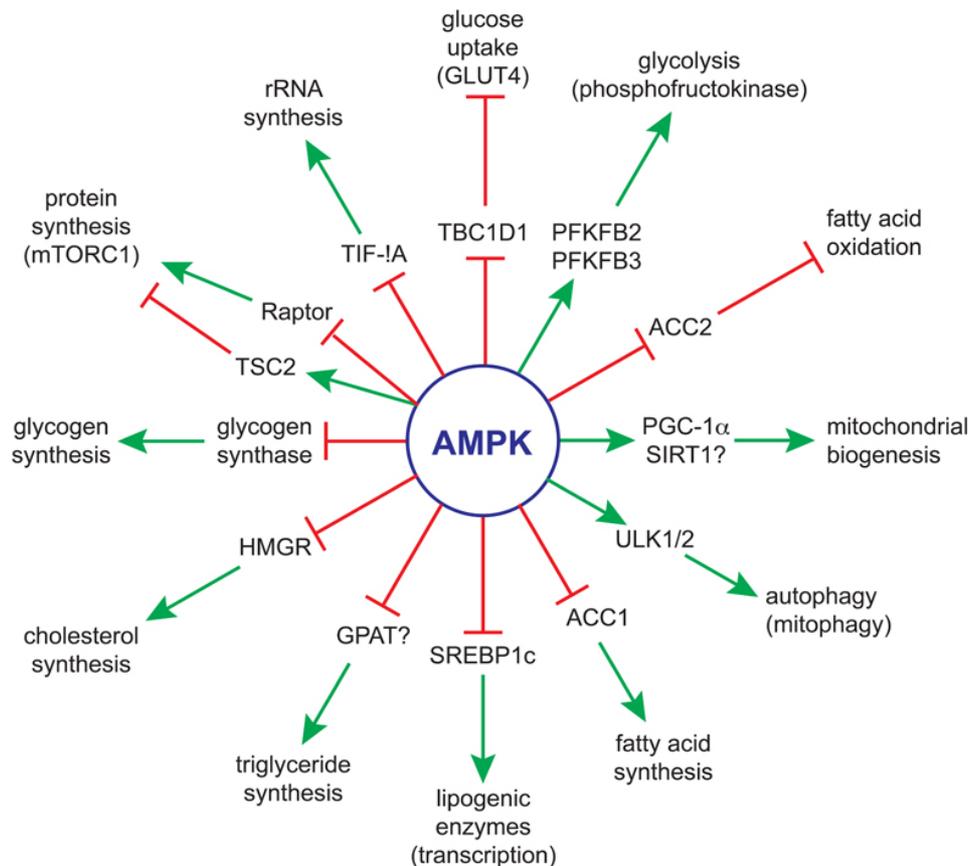


Figure 5 Ensemble des cibles de l'AMPK et ses effets induits au niveau lipidique, glucidique mais également cellulaire⁵⁵.

De nombreux autres effets sont également présents, l'AMPK permet ainsi une régulation des systèmes redox avec un rôle d'antioxydant. Son action passe via une phosphorylation activatrice du facteur de transcription FOXO, ce dernier activera les gènes codant pour des protéines anti-oxydantes comme la superoxyde dismutase, la protéine mitochondriale UCP2 ainsi que la thioredoxine⁵⁰. Également, via son action activatrice sur la bêta-oxydation des acides gras et inhibitrice sur la synthèse des acides gras, l'AMPK permet de maintenir un niveau suffisant de NADPH, jouant un rôle protecteur dans un système Redox⁵⁸.

Il est également référencé dans la littérature que l'AMPK possède une action anti-vieillessement. Il a en effet été observé sur des *Drosophila melanogaster* chez lesquels l'AMPK a été activé au niveau du tractus gastro-intestinal une augmentation de l'espérance de vie de 30%. Cet effet pourrait être lié aux différents effets de l'AMPK sur l'apoptose, la senescence cellulaire ou encore les systèmes redox⁵⁹. Afin de montrer le potentiel effet chez l'homme, un essai clinique a notamment été mis en place en 2015 afin de déterminer le potentiel impact de la metformine (activateur de l'AMPK, voir chapitre suivant) sur le vieillissement et l'espérance de vie. Suite à cette étude aucun effet n'a pu être clairement démontré chez l'homme et les potentiels effets anti-vieillessement de la metformine restent controversés⁶⁰. Cela permet cependant d'augmenter la durée de vie en bonne santé chez l'homme via les effets antioxydant et anti hyperglycémique notamment.

e. Activateurs – inhibiteurs exogènes de l'AMPK

Ses nombreux effets font de l'AMPK une cible thérapeutique intéressante et justifient la recherche d'activateurs exogènes qui permettraient un effet positif sur le métabolisme du patient, que cela soit au niveau glucidique, lipidique ou pour restaurer l'insulino-sensibilité.

Parmi les activateurs exogènes de l'AMPK on retrouve 2 catégories (Figure 6)⁴²:

- Les activateurs **directs** de l'AMPK (voir tableau 3) vont activer cette dernière en s'y liant directement sans agir via un activateur endogène comme le ratio AMP(ADP)/ATP ou CaMKK2. Cette liaison se fait principalement au niveau du site ADaM de la sous-unité β . Cela a permis le développement en thérapeutique d'activateurs de l'AMPK avec une isospécificité comme le PXL770 ou le A-769662 présentant une spécificité pour l'isoforme β ^{42 61}.

D'autres activateurs directs se lient au niveau de la sous-unité γ en étant des analogues de l'AMP comme le 5-amino-4-imidazolecarboxamide ribonucleoside (AICAR) avec son métabolite le 5-amino-4-imidazolecarboxamide riboside 5'-monophosphate (ZMP) qui induira des effets similaires à l'AMP⁶² de manière non isospécifique. Enfin, certains activateurs peuvent se lier à la sous-unité α comme le composant-13 qui se lie au niveau de la sous-unité α avec une isospécificité pour l'isoforme 1.

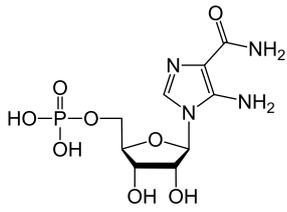
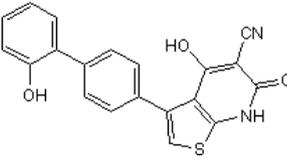
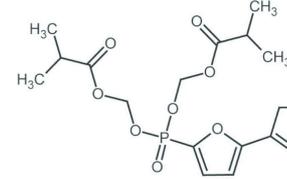
Nom	Structure chimique	Sous-unité cible	Iso spécificité
AICAR		Sous-unité γ	
A-769662		Sous-unité β	$\beta 1$
Composé-13		Sous-unité α	$\alpha 1$

Tableau 3 Exemple de molécules activatrices directes de l'AMPK⁴²

- Les activateurs **indirects** de l'AMPK (voir tableau 4) vont activer cette dernière en agissant sur les activateurs endogènes. Par exemple l'augmentation du taux de calcium intracellulaire permettra d'activer l'enzyme CaMKK qui phosphorylera l'AMPK. C'est le cas de l'acide α -lipoïque qui induit une augmentation du calcium intracellulaire (sa cible et son mécanisme d'action restent cependant indéterminés). D'autres activateurs indirects de l'AMPK jouent sur le ratio AMP/ATP en augmentant l'AMP ou en diminuant l'ATP, cela permettra d'activer les voies vues précédemment. Parmi les exemples d'activateur indirect on retrouve la metformine qui diminuera la production d'ATP en inhibant la glycérophosphate déshydrogénase mitochondriale, réduisant donc l'activité du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale⁶³. Cet effet permet d'augmenter le rapport AMP/ATP.

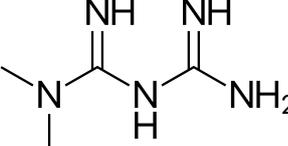
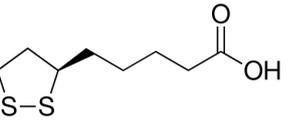
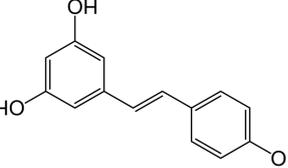
Nom	Structure chimique	Mécanisme d'action	Cible moléculaire
Metformine		Augmentation du ratio AMP/ATP	Complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale
Acide α -lipoïque		Augmentation du calcium intracellulaire	Inconnu
Resvératrol		Augmentation du ratio AMP/ATP	F ₁ F ₀ - ATPase

Tableau 4 Exemple de molécules activatrices indirectes de l'AMPK⁴²

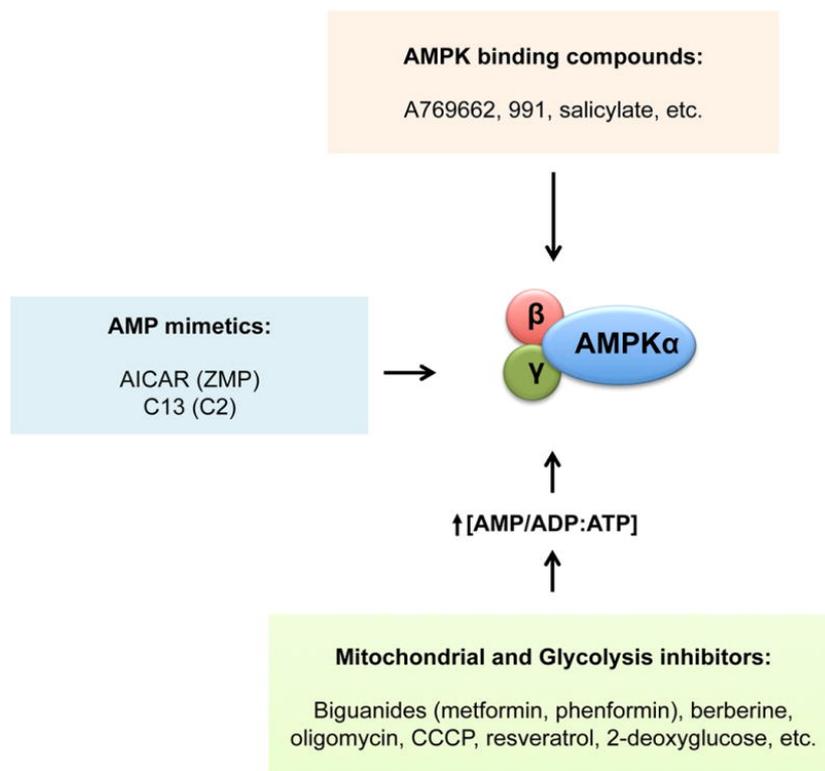


Figure 6 Mécanismes d'action des différents activateurs exogènes de l'AMPK⁵⁶. Elle peut être activée par des activateurs directs s'y liant directement, analogue de l'AMP ou indirects via des inhibiteurs des fonctions mitochondriales ou de la glycolyse.

Les **inhibiteurs** exogènes de l'AMPK (voir tableau 5) sont cependant moins nombreux et ne sont pas utilisés en thérapie mais uniquement en recherche biomédicale. Actuellement le principal inhibiteur exogène sélectif de l'AMPK est le composant C, aussi appelé dorsomorphine. Cette molécule présente une homologie avec l'ATP et ira donc se fixer sur les sites CBS de la sous-unité γ , empêchant les liaisons des activateurs endogènes. Un autre inhibiteur est le SU-6656, une molécule compétitive de l'ATP, non sélectif de l'AMPK, et développé initialement comme inhibiteur des kinases Src⁶⁴.

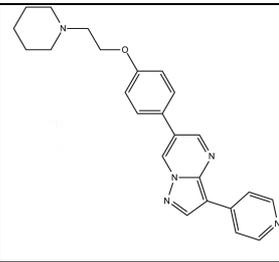
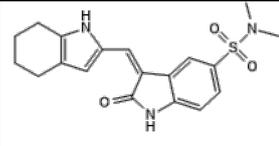
Nom	Structure chimique	Mécanisme d'action
Composé C		Blocage des sites CBS
SU-6656		Analogue de l'ATP

Tableau 5 Exemple de molécules inhibitrices de l'AMPK⁴²

L'AMPK est un senseur énergétique important avec de nombreuses fonctions sur différents mécanismes, cela en fait une cible thérapeutique importante lors des désordres métaboliques. Cette enzyme est notamment présente de façon importante au niveau du tissu adipeux.

III. Le tissu adipeux

L'obésité est le principal facteur du syndrome métabolique, il se définit par un indice de masse corporelle > 30. L'obésité est liée à une accumulation excessive de graisse au niveau d'un organe : le tissu adipeux, site de dépôt physiologique des graisses. Cependant en cas d'apport de graisse trop important on peut retrouver des dépôts à des localisations ectopiques comme le foie ou le pancréas, entraînant des dérégulations de ces derniers.

a. Le tissu adipeux

Le tissu adipeux est un tissu présent dans tout l'organisme, constitué de différentes populations cellulaires variables en fonction de leur localisation.

On retrouve chez l'adulte différentes localisations, cela peut être au niveau de la moelle osseuse, des muscles, au niveau viscéral ou encore en sous-cutanée. Ces 2 dernières localisations représentent la part la plus importante du tissu adipeux⁶⁵ et sont les principales distributions du tissu adipeux dans l'obésité.

Au sein de ces tissus les cellules majoritaires seront les adipocytes qui représentent plus de 50 % des cellules⁶⁶ et plus du 80% du volume du tissu adipeux (voir Figure 7). Le reste du tissu étant composé de cellules immunitaires de 7,5% au niveau du tissu sous-cutané jusqu'à 21% au niveau de l'épicarde, des cellules stromales de 12,4% au niveau du péricarde jusqu'à 17,2% au niveau de l'omentum⁶⁶. On retrouve également des pré-adipocytes dont les capacités de prolifération et de différenciation diminuent au cours de la vie⁶⁷.

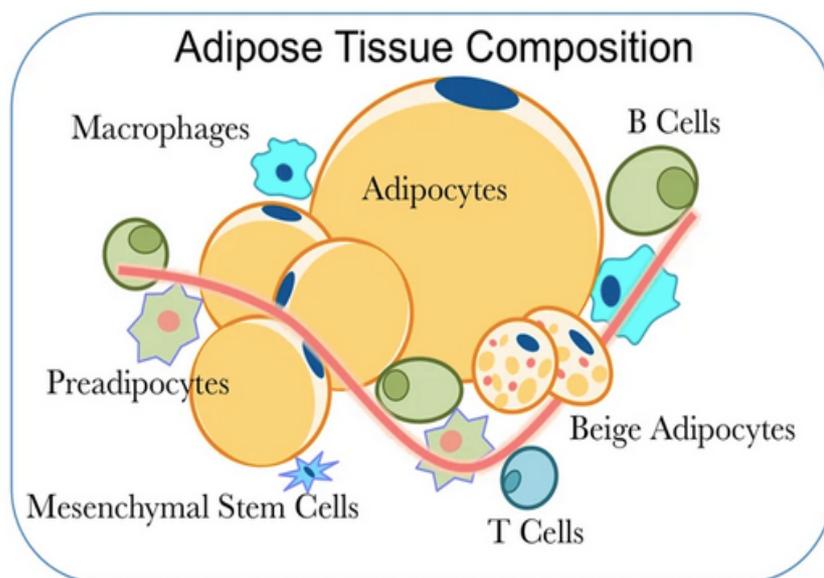


Figure 7 Composition cellulaire du tissu adipeux⁶⁶.

De nombreuses différences existent au niveau du tissu adipeux entre les hommes et les femmes. Tout d'abord au niveau de la distribution, chez les femmes elle est davantage sous-cutanée, entraînant le cas échéant une obésité de type gynoïde (partie inférieure du corps). A la différence des hommes qui ont une distribution du tissu adipeux plutôt viscérale, entraînant le cas échéant une obésité de type androïde (partie supérieure du corps).

Ces différences de répartition impactent le métabolisme, ainsi la différence inter-sexe est également présente avec la lipolyse qui est plus importante au niveau viscéral qu'au niveau sous-cutané. De plus l'inflammation durant l'obésité est plus faible au niveau sous-cutané par rapport au tissu adipeux viscéral⁶⁸.

Les nombreuses différences sont notamment dues à des différences hormonales, en effet, avant la puberté peu de différences sont à noter entre les sexes. C'est uniquement à partir du début de la puberté que l'on commence à observer des différences. Ainsi les femmes en pré ménopause ont un taux plus élevé d'œstrogène, ce qui a un effet protecteur sur la prise de poids. Cette hormone permet une dépense énergétique et favorise la distribution du tissu adipeux au niveau sous-cutané⁶⁸.

b. Les adipocytes

Les adipocytes sont des cellules matures obtenues suite à la différenciation des pré-adipocytes dérivés des cellules souches mésenchymateuses (cellules souches pluripotentes) ayant notamment des fonctions de stockage et de métabolisme des acides gras stockés sous forme de triglycérides.

Ces cellules peuvent être de différents types, les 3 principaux sont les adipocytes blancs, bruns ou beiges⁶⁹ (voir figure 8).

Les adipocytes **blancs** sont les principaux adipocytes présents chez l'adulte, ce sont des cellules d'une taille de 25 à 200 μm constituées d'une seule gouttelette lipidique ainsi que quelques mitochondries avec un faible niveau d'expression de thermogénine (UCP1). Ces adipocytes sont les principales cellules impliquées dans l'obésité. La différenciation des pré-adipocytes en adipocytes blancs peut être directement stimulée par les acides gras libérés suite à la lipolyse qui peuvent via le transporteur FABP4 aller agir au niveau du noyau sur le facteur de transcription *Peroxisome proliferator-activated receptor* (PPARs) pour amplifier le stockage des lipides dans des adipocytes et éviter les dépôts ectopiques⁷⁰.

Les adipocytes **bruns** sont des cellules de plus petite taille (15-60 μm) constituées de plusieurs gouttelettes lipidiques de petite taille, riches en vascularisation avec de nombreuses

mitochondries et avec un niveau d'expression important de thermogénine. Leur fonction principale sera la thermogénèse. L'activité du tissu adipeux brun est inversement corrélée à l'adiposité corporelle et est également protectrice vis-à-vis de l'obésité ainsi que de l'insulinorésistance induite par un régime alimentaire riche en graisse⁷¹. Ces adipocytes sont principalement présents chez le nouveau-né puis ont tendance à diminuer avec l'âge⁷².

Les adipocytes **beiges** sont des cellules intermédiaires entre les cellules blanches et brunes avec la présence de plusieurs gouttelettes lipidiques de taille plus importante, plusieurs mitochondries ainsi que la présence de l'expression d'UCP1 mais de manière plus faible par rapport aux adipocytes bruns. Leur fonction sera principalement de pouvoir réguler la thermogénèse, un froid important favorisera le changement de phénotype des adipocytes blancs vers les beiges et ainsi augmenter la thermogénèse de l'organisme. On peut également observer un passage du phénotype beige vers le phénotype blanc.

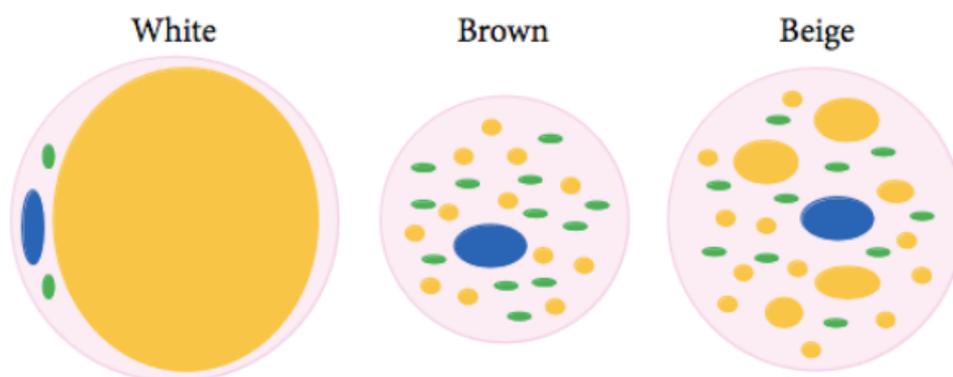


Figure 8 Structure des adipocytes blancs, brun et beige. Bleu : Noyau, Vert : mitochondries, Jaune : Gouttelette lipidique⁶⁹

On a longtemps pensé que le tissu adipeux était uniquement un organe inerte de stockage des acides gras, mais depuis plus d'une vingtaine d'années il est maintenant admis qu'outre ces fonctions de stockage, le tissu adipeux a également une fonction endocrine⁷³ (voir figure 9). On retrouve ainsi au niveau du tissu adipeux blanc la sécrétion de nombreuses adipocytokines pouvant agir sur la prise alimentaire comme la leptine, sur la sensibilité à l'insuline comme l'adiponectine ou encore sur l'inflammation avec des éléments pro-inflammatoires comme l'interleukine-6 ou anti inflammatoires comme l'adiponectine⁷⁴.

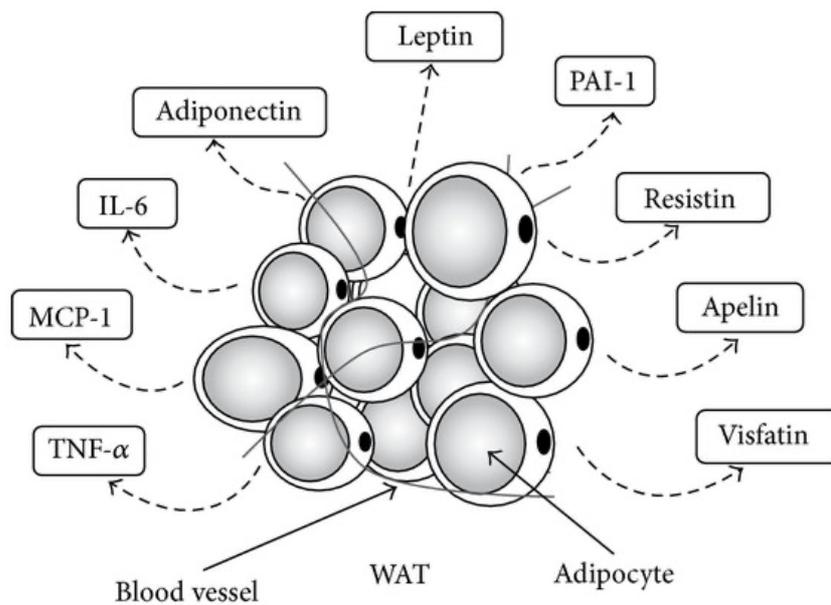


Figure 9 Fonctions sécrétrice du tissu adipeux blanc.⁷³

Ainsi l'ensemble des adipocytokines secrétées par le tissu adipeux permet une action paracrine mais aussi endocrine dans l'ensemble de l'organisme (voir tableau 6)⁷⁵. On retrouve également des différences de sécrétion entre les différents tissus adipeux avec le tissu adipeux sous-cutané qui présente un profil sécrétoire d'avantage bénéfique pour l'organisme par rapport au tissu adipeux viscéral.

Cible	Effet
Tissu adipeux	Insulinosensibilité Stockage des triglycérides Transport glucidique et lipidique Sécrétion d'adipocytokines
Système immunitaire	Inflammation systémique Différenciation Chemoattraction
Système nerveux central	Appétit Satiété Activité Dépense énergétique
Vaisseau sanguin	Pression sanguine Fonction endothéliale Cellules musculaire lisses

Foie	Insulinosensibilité Métabolisme lipidique
Pancreas	Insulinosensibilité Sécrétion d'insuline et de glucagon
Muscle	Stockage lipidique Insulinosensibilité
Intestin	Sécrétion d'incrétine

Tableau 6 Organes et tissus cibles des adipocytokines et effets induits par ces derniers⁷⁵.

L'ensemble de ses effets et la localisation multiple des cibles font du tissu adipeux un organe essentiel dans le syndrome métabolique. En effet la perturbation des sécrétions de cet organe peut entraîner de nombreuses conséquences dans l'organisme, notamment celles que l'on peut retrouver dans le syndrome métabolique comme une hyperglycémie.

D'autres types d'adipocytes existent également comme les adipocytes roses⁷⁶. Ces derniers correspondent à des adipocytes blancs sous cutanés ayant subi un processus de transdifférenciation en cellules alvéolaires⁷⁶. Ils ont une fonction de glande mammaire lors de la grossesse ainsi que la lactation permettant la production de lait⁷⁷. Il y a également des adipocytes jaunes⁷⁸ qui sont les adipocytes présents dans la moelle osseuse.

Ces cellules ont cependant des fonctions et localisations moins importantes. Elles ne semblent pas rentrer en jeu dans le syndrome métabolique.

Dans chacune de ces localisations l'adipogenèse sera stimulée par des facteurs différents pouvant être de divers types. Tout d'abord mécaniques comme la densité de la matrice extracellulaire ou encore la confluence des cellules souches mésenchymateuses. Également de nombreux facteurs de transcription, interagissent avec la voie C/EBP et peuvent induire l'induction du facteur PPAR γ . On retrouve également de nombreux facteurs épigénomiques pouvant inhiber la différenciation en adipocyte mature comme l'histone désacétylase⁹⁷⁹.

Par exemple au niveau viscéral le principal stimulus sera une nutrition excessive, un apport excessif d'alimentation riche en graisse entraînera une hyperplasie des adipocytes permettant de pouvoir stocker cet apport de nutriment.

c. Le tissu adipeux dans le syndrome métabolique et l'obésité.

Le tissu adipeux étant un organe de stockage des graisses sa présence permet d'abord une protection de l'organisme contre la lipotoxicité mais également le dépôt ectopique d'acide gras. Chez des patients avec une lipodystrophie où on retrouve une absence généralisée ou partielle du tissu adipeux on a chez ces patients une distribution ectopique des graisses, entre autres au niveau du foie et des muscles. Cette répartition des graisses entraîne des effets négatifs sur l'organisme et pourrait être à l'origine d'insulinorésistance, de stéatose hépatique ou encore d'hypertriglycéridémie⁸⁰.

Une augmentation de l'apport en graisses nécessite une augmentation de la capacité de stockage par le tissu adipeux. Cette élévation peut se faire par une hypertrophie des adipocytes suivie d'une hyperplasie via un recrutement de pré-adipocytes. On distingue ainsi 2 types d'obésité⁸⁰.

L'obésité liée à :

- Une **hyperplasie** des adipocytes. Elle se retrouve principalement chez les patients avec une obésité sévère survenant à un âge jeune.
- Une **hypertrophie** des adipocytes. Elle se retrouve principalement à un âge plus avancé chez des patients avec une obésité moins sévère.

Suite à ces modifications cellulaires, les fonctions adipocytaires sont altérées par une atteinte de la fonction sécrétrice⁷⁵.

Les fonctions sécrétrices sont modifiées aussi bien au niveau du tissu adipeux sous-cutané qu'au niveau viscéral (voir figure 10).

Ainsi en cas d'obésité on aura au niveau de ces 2 tissus une augmentation de la sécrétion de certaines adipocytokines comme l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 (PAI1) protéine inhibitrice de la fibrinolyse ou l'apeline, peptide avec de nombreuses fonctions inhibant notamment la sécrétion d'insuline induite par le glucose au niveau du pancréas⁸¹. On retrouve également la diminution d'adipocytokines protectrices pouvant être anti-inflammatoires comme l'adiponectine qui est diminuée de façon importante.

Cependant les profils sécrétoires étant différents entre les 2 tissus⁸² on retrouvera une différence de sécrétion en cas d'obésité. Le tissu adipeux viscéral est le tissu qui présente une modification plus pathologique. En effet, en cas d'obésité on aura une augmentation importante de la sécrétion de monocytes *chemoattractant protein-1* (MCP1), IL-6 et de *tumor necrosis factor alpha* (TNF α) qui sont 3 cytokines pro-inflammatoires délétères dans l'obésité. A l'inverse au niveau du tissu adipeux sous-cutané le profil sécrétoire de ces 3 cytokines n'est pas impacté par l'obésité.

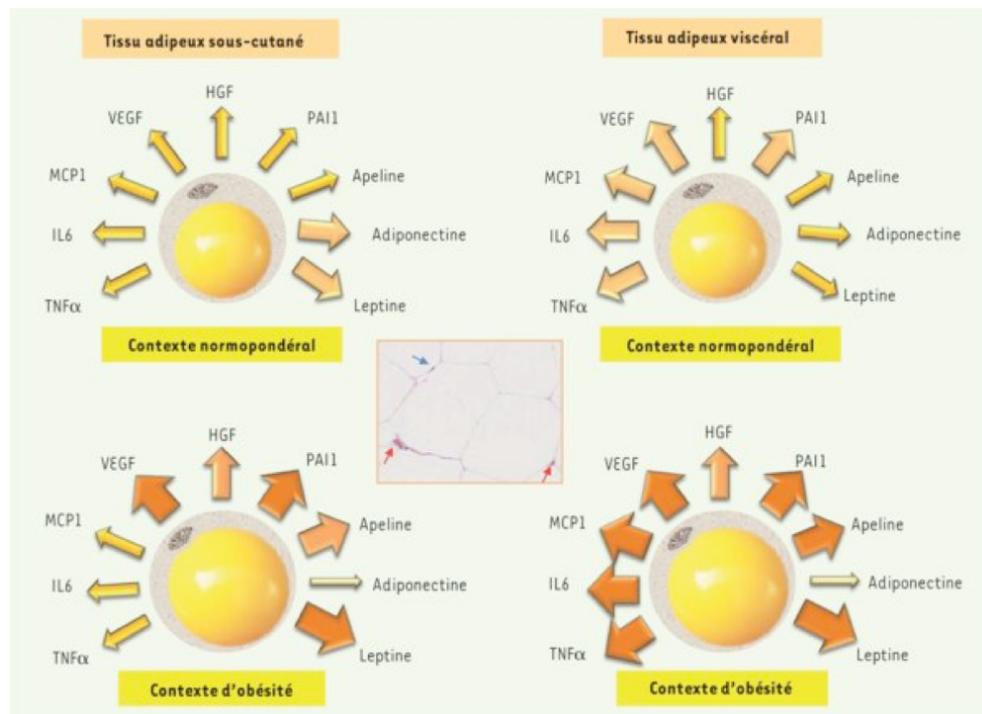


Figure 10 Comparaison des capacités sécrétoires des tissus adipeux viscéral et sous-cutané entre un patient normopondéral et un patient en situation d'obésité⁸².

Avec l'obésité on retrouve également un changement de population cellulaire⁸³ au sein du tissu adipeux. On a une modification des populations de macrophages avec une diminution des macrophages de phénotype M2 anti-inflammatoires au profit des macrophages M1 pro-inflammatoires (voir figure 11). On retrouve une augmentation des cellules de l'inflammation comme les lymphocytes, les monocytes et les neutrophiles, cette élévation étant proportionnelle à l'IMC⁸⁴ avec la sécrétion de cytokine pro-inflammatoire. A l'inverse, on a une diminution des populations cellulaires protectrices comme les lymphocytes T reg⁸⁵ qui sont anti-inflammatoires en inhibant les autres lymphocytes T effecteurs.

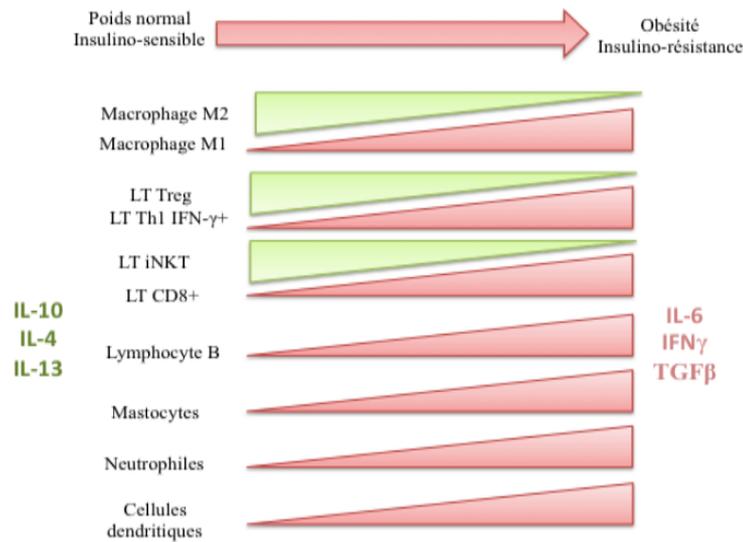


Figure 11 Évolution des populations cellulaires de l'inflammation chez un patient avec une obésité et une insulino-résistance.⁸⁵

L'ensemble de ces perturbations et notamment l'augmentation importante des protéines et cellules inflammatoires, explique l'état d'inflammation permanent de bas-niveau que l'on peut constater chez des populations obèses avec un syndrome métabolique. Cette inflammation mesurée par le taux de protéine C réactive (CRP) (<5mg/L indique une non infection, et si >3mg/L elle serait un marqueur d'atteinte cardiovasculaire⁸⁶) est également proportionnelle à leur IMC⁸⁷ (voir figure 12).

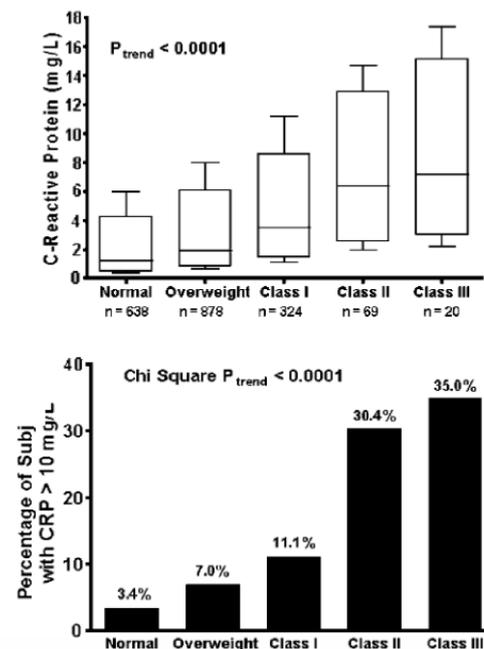


Figure 12 Augmentation de l'inflammation mesurée via le taux de CRP chez les patients obèses. Overweight : IMC 25-29,9 , Class I : IMC 30 – 34,9 , Class II : IMC 35 – 39,9 , Class III : IMC : ≥40. ⁸⁷

Le tissu adipeux est un organe avec des fonctions de stockage mais également endocrines, permettant une homéostasie lipidique. Cet organe est cependant fortement perturbé dans un contexte d'obésité délétère pour le patient.

IV. Effets de l'AMPK sur les fonctions adipocytaires

Au sein du tissu adipeux on retrouve l'AMPK de façon importante et plus particulièrement les isoformes contenant les sous-unités $\alpha 1$ et $\beta 1$ ⁸⁸.

Dans le tissu adipeux l'AMPK est activé comme dans le reste de l'organisme lors d'un manque énergétique. Au sein du tissu adipeux cela pourra par exemple être dans une situation de jeune ou lors d'un exercice.

A ce niveau l'AMPK aura de nombreuses fonctions. Tout d'abord son activation permet de diminuer la lipogenèse via une phosphorylation inhibitrice de l'ACC 1 et 2 sur la sérine en position 79. Cette phosphorylation inhibitrice permet d'empêcher la formation de Malonyl-Coa à partir d'acétyl-CoA. Le malonyl-CoA permet normalement la formation de palmitate grâce à la fatty acid synthase et donc la formation d'acide gras et de triglycérides, réactions bloquées en présence de l'AMPK activée⁸⁸.

Le malonyl-Coa est également une molécule clé dans la bêta-oxydation des acides gras, en effet elle permet d'inhiber l'activité de la carnitine palmitoyl transferéase I (CPT1). Cette dernière est une enzyme clé de l'oxydation des acides gras, elle permet de catalyser l'entrée de ces acides au sein de la mitochondrie dans laquelle se déroule l'oxydation des acides gras. Ainsi diminuer la production de malonyl-Coa permet d'augmenter le processus d'oxydation de ces acides, générateurs d'ATP⁸⁹.

L'activation de l'AMPK va également diminuer la différenciation des pré-adipocytes en adipocytes. L'AMPK activée va d'une part bloquer l'expression de marqueurs d'adipocytes matures comme la *fatty acid synthase* et la *fatty acid binding protein*. D'autre part elle va

également via une phosphorylation inhibitrice, bloquer les facteurs de transcription PPAR γ ⁹⁰ et C/EBP α ⁹¹. Ces 2 facteurs sont clés pour permettre l'expression des gènes permettant de passer des pré-adipocytes aux adipocytes. L'AMPK augmente également l'apoptose des adipocytes, il a par exemple été mesuré en présence d'AICAR à 1 mM une multiplication par 2 du pourcentage de cellule rentrant en apoptose⁹². Cette effet est absent dans d'autres lignées cellulaires comme les cellules hépatiques HepG2 ou musculaires C2C12, il semble donc être spécifique des adipocytes⁹².

L'AMPK peut également diminuer la libération des triglycérides du tissu adipeux via une inhibition de la lipolyse. Cette inhibition se fait via une phosphorylation inhibitrice principalement au niveau du tissu adipeux de la forme courte de la lipase hormono-sensible (HSL) sur sa sérine 585 et en empêchant également sa translocation depuis le cytosol à la gouttelette lipidique. Cette lipase est essentielle car elle possède un spectre large sur différents substrats du processus de lipolyse (triglycérides, diglycérides, monoglycérides). Son activité est clé dans le mécanisme de la lipolyse, l'adipose triglycéride lipase et la monoglycéride lipase ne pouvant agir sur les autres substrats la HSL reste indispensable⁸⁸. Cependant d'autres cibles potentielles restent en études comme la périlipine 1. C'est une protéine située à la surface des gouttelettes lipidiques protégeant les lipides de la lipolyse. Elle pourrait potentiellement être phosphorylée par l'AMPK, empêchant sa relocalisation à distance de la gouttelette lipidique et restant donc protectrice des gouttelettes lipidiques⁸⁹.

Comme mentionné précédemment, on retrouve au sein du tissu adipeux une sécrétion de cytokine pro-inflammatoire comme l'IL-6 ou TNF α . Une activation de l'AMPK dans les adipocytes entraîne notamment une inhibition des voies JAK-STAT permettant de diminuer la synthèse de cytokine pro-inflammatoire comme l'IL-6 ou le TNF- α , délétère dans l'obésité⁹³. Le mécanisme de régulation reste cependant mal connu.

A l'inverse, l'AMPK permet d'augmenter la synthèse d'adipocytokine protectrice comme l'adiponectine, ce dernier élément reste cependant à clarifier.

Également l'activation de l'AMPK permet une augmentation du transport de glucose aux adipocytes via une stimulation des transports aux glucoses GLUT-4.

L'ensemble de ses effets au niveau du tissu adipeux (voir figure 13) permet de diminuer la disponibilité en acide gras dans l'organisme via une baisse de leur synthèse mais également une augmentation de leur consommation. Ces effets permettent de réduire les dépôts ectopiques potentiels d'acides gras et permettent également une augmentation de l'insulinosensibilité⁸⁹.

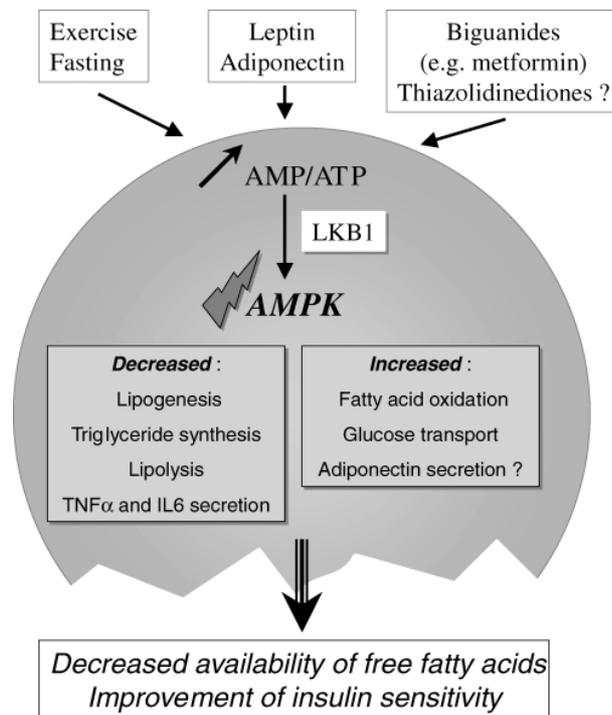


Figure 13 Mécanisme d'activation de l'AMPK et ses effets sur les différentes fonctions adipocytaires.⁸⁹

Le tissu adipeux est un organe cible important de l'AMPK. Ce dernier permet notamment d'améliorer l'homéostasie lipidique en réduisant la synthèse des triglycérides et en augmentant leur consommation.

V. L'AMPK dans le syndrome métabolique

a. **Activité de l'AMPK**

Au vu de ces nombreuses fonctions, l'AMPK semble être un élément important chez les patients avec un syndrome métabolique. Cependant chez un patient obèse l'activité de l'AMPK est diminuée.

Comme montré sur le schéma ci-dessous (voir figure 14.A), en comparant des patients non-obèses et des patients obèses on observe une diminution significative de l'activation de l'AMPK de l'ordre de 20-25% au niveau des cellules mononuclées sanguine périphérique.

Également l'activation de l'AMPK est inversement proportionnelle à l'IMC, comme montré à droite (voir figure 14.B). Plus l'IMC augmente, plus le rapport pAMPK/AMPK sera diminué.

Ces effets sont réversibles, dans cette même étude, l'activité de l'AMPK a été mesurée chez des patients avant et 12 mois après une chirurgie bariatrique, situation « post-surgery » (voir figure 14.A).

La chirurgie bariatrique, aussi appelée chirurgie de l'obésité est une opération chirurgicale notamment destinée aux patients souffrants d'une obésité sévère (IMC > 40) ou sévère (IMC>35) quand une complication pouvant être améliorée par la chirurgie y est associée⁹⁴. Cette chirurgie vise ainsi à modifier l'anatomie du système digestif. Cette modification peut être restrictive où l'on va réduire la capacité gastrique ou mixte. Cette dernière consiste en une chirurgie restrictive associée à un by-pass gastrique visant à diminuer l'absorption au niveau de l'intestin en dérivant les aliments⁹⁵.

À la suite d'une chirurgie les patients anciennement obèses reviennent à un niveau d'activation de l'AMPK proche de celui des patients sains.

L'activité de l'AMPK est donc bien diminuée avant leur chirurgie quand ils sont en situation d'obésité mais suite à une chirurgie bariatrique l'activité de l'AMPK augmente de manière significative par rapport la situation pré-chirurgie et revient à des taux physiologiques similaires à ceux observés chez des patients sains⁸⁴.

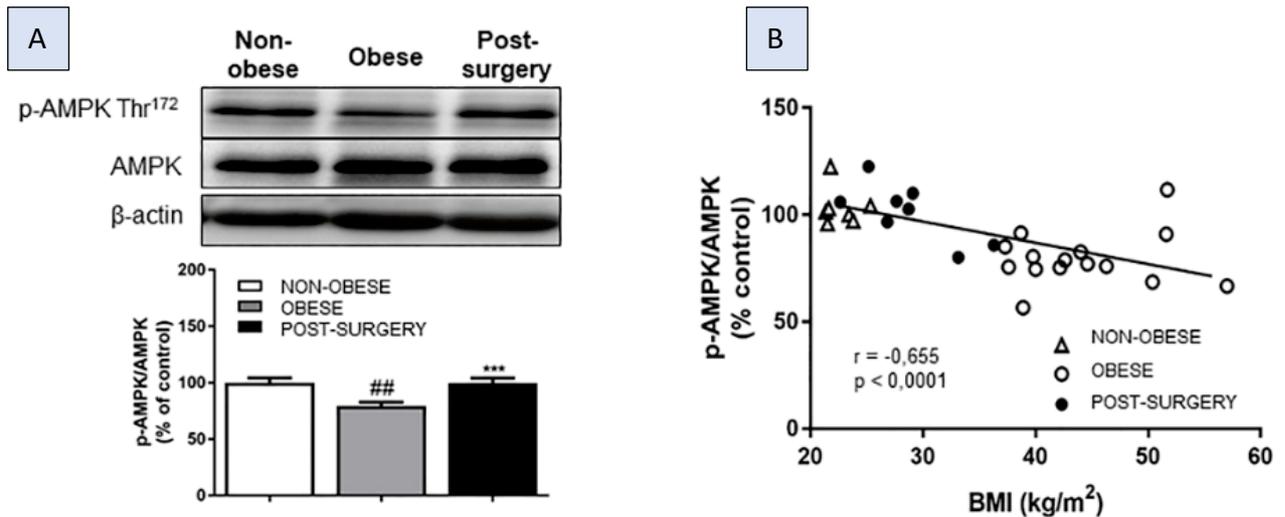


Figure 14 Mesure de l'activation de l'AMPK chez des patients obèses, non-obèses et en post chirurgie bariatrique au niveau de cellules mononucléées sanguine périphérique. (A) La phosphorylation de l'AMPK est plus faible chez les patients obèses. (B) pAMP/AMPK est inversement corrélé à l'IMC⁸⁴.

De plus, chez des patients obèses en insulinorésistance on retrouve une diminution de l'activité de l'AMPK par rapport à des patients obèses non-insulinorésistant (voir figure 15), proche des 50%, cette diminution est notamment la plus importante au niveau du tissu adipeux sous-cutané abdominal⁹⁶.

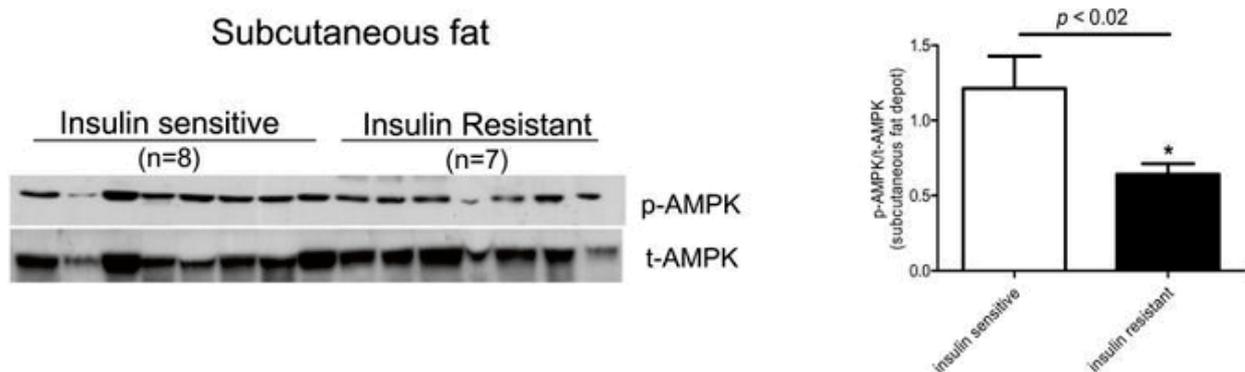


Figure 15 Mesure de la phosphorylation de l'AMPK dans le tissu adipeux sous-cutané de patients insulinorésistants ou non⁹⁶.

Ainsi, suite à l'obésité, on retrouve une diminution de la phosphorylation de l'AMPK, donc de son activation, cependant l'AMPK total ne semble pas être lui-même diminué. Cette diminution étant réversible physiologiquement suite à une amélioration des conditions

métaboliques, l'activation de manière exogène de cette enzyme pourrait permettre de revenir à un niveau proche de celui d'un patient non obèse et restaurer les fonctions détériorées chez ces patients.

b. Pourquoi l'AMPK est-elle inactivée chez les patients obèses ?

Cette diminution d'activation chez des patients en surpoids peut être expliquée par plusieurs raisons :

Tout d'abord comme vu précédemment, une alimentation excessive riche en acides gras entraîne une augmentation en céramide et en DAG. Ces 2 derniers éléments vont entraîner une inhibition de l'activation de l'AMPK par sa déphosphorylation ou une phosphorylation inhibitrice.

Dans une situation d'obésité on retrouve une inflammation importante du tissu adipeux avec la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires⁹⁷. Parmi ces cytokines, on retrouve le TNF α , ce dernier via une fixation à la membrane cytoplasmique sur son récepteur TNFR1 va pouvoir activer les voies JNK, NF κ B, ERK et p38. Ces différents éléments vont ensuite pouvoir aller agir dans le noyau, ils augmenteront ainsi la transcription de la protéine phosphatase 2C. Ce dernier élément induira une déphosphorylation de l'AMPK, favorisant la forme non phosphorylée de l'AMPK et promeut donc l'inactivation de l'AMPK⁹⁷ (voir figure 16).

Cette diminution de l'activité de l'AMPK entraîne d'autres effets et diminue notamment la phosphorylation inhibitrice de l'ACC. Cette non phosphorylation permet d'augmenter l'activité de cette enzyme. L'augmentation de l'activité de l'ACC augmente la production de malonyl-Coa, ce dernier va inhiber CPT1. La diminution de la consommation en acide gras va augmenter leur concentration au sein des adipocytes et peut ainsi entraîner l'augmentation en DAG ainsi qu'en céramide pouvant de nouveau inactiver l'AMPK.

L'augmentation du DAG va également induire l'activation des protéines kinases C ϵ et θ , ces 2 kinases vont agir sur le facteur IRS-1 en diminuant son activité via une phosphorylation inhibitrice et ainsi favoriser l'insulino résistance que l'on peut observer chez des patients avec un syndrome métabolique. Également les éléments pro-inflammatoires produits suite à la

fixation de $\text{TNF}\alpha$ sur TNFR1 vus précédemment sont aussi impliqués dans l'insulino-résistance via une inhibition d'IRS-1⁹⁷.

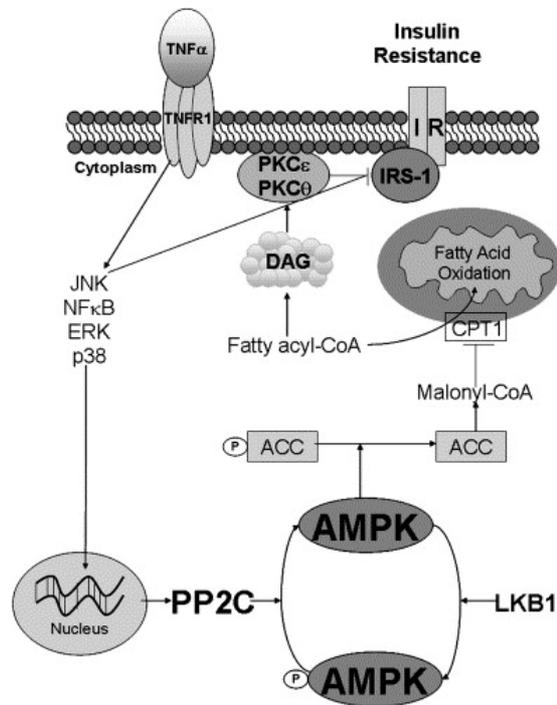


Figure 16 Effets de l'inflammation sur l'insulino-résistance et sur l'activation de l'AMPK. ⁹⁷

Également chez ces patients, toujours lié à leur alimentation, on retrouve en plus de l'accumulation en acide gras et en glucose la présence importante d'acides aminés notamment ramifiés. Ils peuvent inhiber l'activité de l'AMPK via une augmentation de la concentration en ATP, faisant diminuer le ratio AMP/ATP ⁵⁰.

D'autre part, il est également montré que durant le vieillissement on a une diminution de la capacité de réponse de l'AMPK. En parallèle on observe une augmentation de la prévalence de l'obésité avec l'âge⁹⁸ (voir figure 17). Même si de nombreux autres éléments rentrent en jeu dans cet effet, l'augmentation de la prévalence de l'obésité avec l'âge peut être lié à la diminution de l'activité de l'AMPK avec le vieillissement. Ce lien reste cependant à définir.

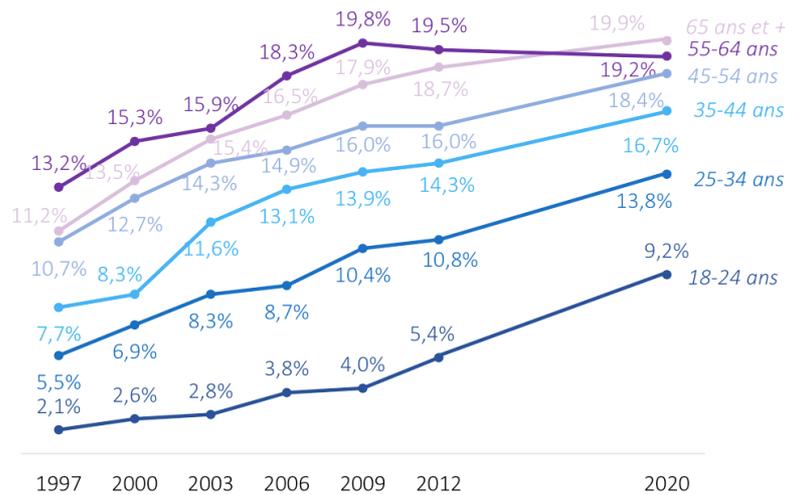


Figure 17 Évolution de la prévalence de l'obésité en fonction de l'âge de 1997 à 2020⁹⁸.

c. Conséquences

Ainsi, la diminution de l'activité de l'AMPK chez ces patients est liée à une diminution de sa phosphorylation et donc de son activation. Cette diminution de l'activité, entretient un cercle vicieux, l'obésité entraînant une diminution des effets de l'AMPK, cette diminution favorisant elle-même l'obésité.

Restaurer l'AMPK à son taux normal d'activation pourrait donc représenter une nouvelle stratégie thérapeutique pour stopper cet engrenage. Cela favoriserait le retour des patients à un état normal avec par exemple une diminution de l'obésité, de l'inflammation associée ainsi qu'une restauration de l'insulinosensibilité. L'ensemble de ces éléments peuvent améliorer les conditions des patients avec un syndrome métabolique.

En cas d'obésité, l'activité de l'AMPK est fortement réduite de manière réversible à cause de nombreux facteurs. Cette diminution pouvant entraîner de multiples troubles métaboliques.

VI. L'AMPK comme cible contre le syndrome métabolique

a. L'AMPK contre l'obésité

L'obésité dépend d'une balance entre la dépense énergétique et l'apport énergétique, elle peut donc être liée à une prise alimentaire dérégulée avec un apport excessif en lipides mais également être due à un défaut de dépense énergétique à cause d'une absence d'exercice par exemple. Ces 2 éléments sont des facteurs sur lesquels il est possible d'agir en suivant les recommandations mentionnées précédemment.

Pour jouer sur ces facteurs l'activation de l'AMPK pourrait être d'un grand intérêt. Tout d'abord, elle permettrait dans l'ensemble de l'organisme une augmentation de la dépense énergétique en stimulant les voies de la β -oxydation par l'augmentation de l'activité de la CPT1.

Elle permet également par une phosphorylation inhibitrice sur la serine 79 de l'ACC de diminuer la synthèse des acides gras. Cet effet permet de diminuer les concentrations en acide gras au sein du tissu adipeux diminuant ainsi leur stockage. Cet effet permet de réduire l'hypertrophie et l'hyperplasie des adipocytes que l'on retrouve en cas d'obésité.

En cas d'obésité, après une stimulation importante de l'hypertrophie et de l'hyperplasie des adipocytes les capacités de stockage du tissu adipeux sont dépassées. On observe chez ces patients obèses une lipolyse basale importante⁹⁹ avec des dépôts ectopiques d'acide gras notamment viscéral. Ces dépôts au niveau du foie et du pancréas peuvent aboutir à des pathologies comme la NAFLD. Il est donc primordial de diminuer la disponibilité en acide gras en augmentant leurs dépenses et en réduisant leur production. A cette fin, des molécules activatrices de l'AMPK ont été testées.

Il a par exemple été testé des activateurs de l'AMPK chez des souris avec un régime normal (Chow) ou enrichi en graisse (HFD), traitées avec 30mg/Kg par jour de A-769662 en intrapéritonéale ou non pendant 6 semaines¹⁰⁰.

Durant ces 6 semaines, on a observé chez les animaux traités avec un régime normal un poids similaire à celui des animaux non traités avec ce même régime (voir figure 18.A). L'activation de l'AMPK ne permet donc pas de passer à un poids inférieur à celui d'animaux sains dans ce cas-ci.

A l'inverse, chez des animaux traités avec le A-769662 et nourris avec un régime enrichi en graisse on observe une augmentation du poids corporel. Cependant, cette augmentation est nettement moins importante que chez les animaux contrôle avec ce régime enrichi. On a observé une différence significative entre le poids de ces 2 populations à partir de la semaine 3 avec une différence de 4g entre ces 2 populations après 6 semaines.

Afin de vérifier un potentiel effet anorexigène la prise alimentaire a été mesurée durant ces semaines (voir figure 18.B). Les résultats montrent que la prise alimentaire n'est pas significativement différente entre les populations traitées ou non. Cet effet n'est pas dû à un mécanisme anorexigène contrairement à certaines molécules anti-obésité déjà utilisées comme le Mysimba[®] (Bupropion/Naltrexone) ou l'acomplia[®] (Rimonabant).

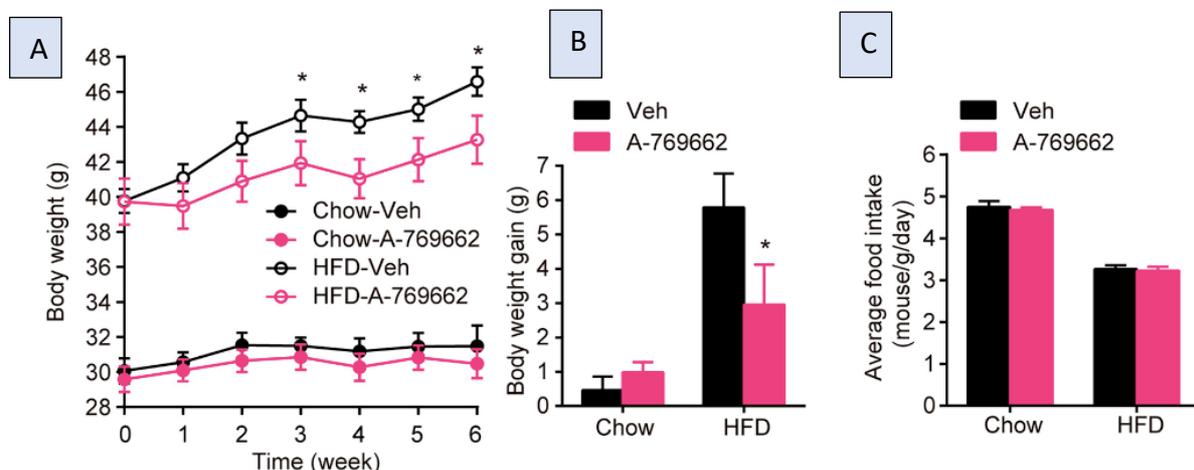


Figure 18 Effets de la molécule A-769662 à 30 mg/Kg par jour en intrapéritonéale sur le poids d'animaux contrôles et soumis à un régime enrichi en graisse. (A) Evolution du poids sur 6 semaines, (B) gain de poids sur ces 6 semaines et (C) prise alimentaire moyenne par souris et par jour⁹⁰.

Si on regarde l'histologie du tissu adipeux blanc viscéral de ces animaux (voir figure 19.A) on observe une diminution significative de la taille des adipocytes chez les animaux traités par rapport aux contrôles. On retrouve une diminution par 2 de l'aire moyenne des cellules au

niveau inguinal (voir figure 19.B) mais seulement une faible diminution non significative au niveau épидидimal (voir figure 19.C). Cette différence s'observe également au niveau des organes par une diminution importante du poids au niveau épидидimal chez les animaux traités avec un régime enrichi par rapport aux non traités. On retrouve aussi un effet au niveau hépatique avec une diminution du poids du foie chez les animaux traités qu'importe le régime par rapport aux non traités.

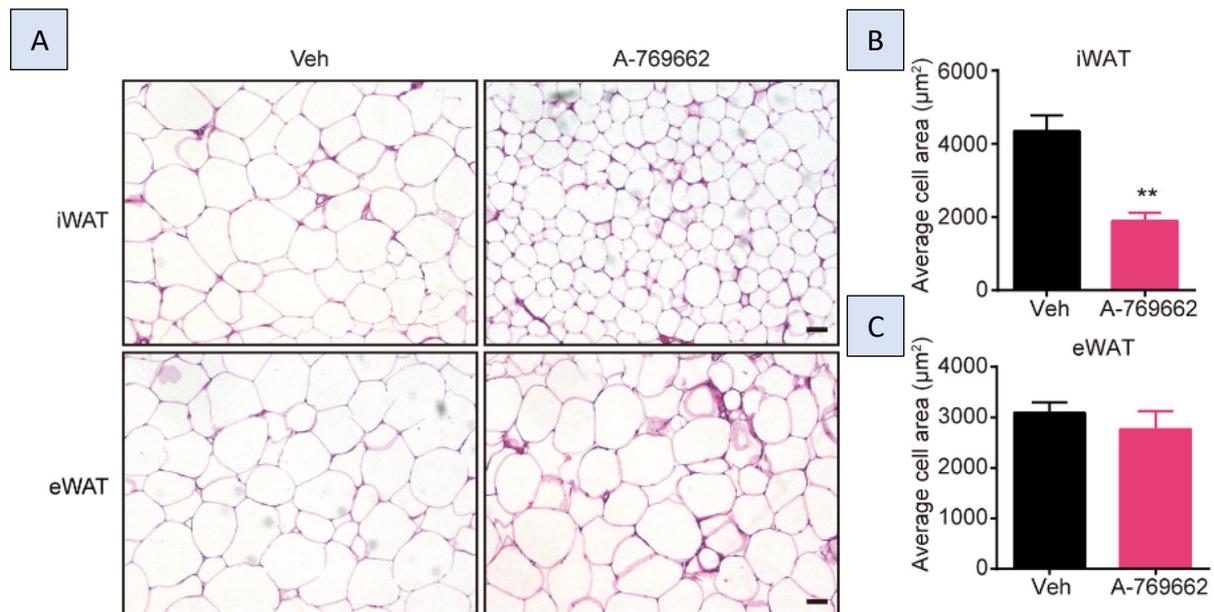


Figure 19 Histologie du tissu adipeux blanc au niveau inguinal et épидидimal chez des animaux traités avec le A-769662 à 30 mg/Kg par jour en intrapéritoréale¹⁰⁰. (A) vue microscopique du tissu adipeux, (B) taille moyenne des cellules dans le tissu adipeux blanc inguinal, (C) taille moyenne des cellules dans le tissu adipeux blanc épидидimal.

En parallèle, on retrouve cependant un effet important au niveau de la température corporelle avec une augmentation de 1,5°C chez les animaux traités par rapport aux non traités. Cet effet est dû à une stimulation de l'AMPK au niveau du tissu adipeux brun qui augmente l'activité de la thermogénine. Cet effet devrait être plus limité chez l'homme, le tissu adipeux brun étant beaucoup plus faible chez l'homme, ce tissu ayant une fonction de thermorégulation très limitée chez l'adulte par rapport à la souris¹⁰¹.

b. L'AMPK contre l'HTA

L'hypertension correspond à une pression trop élevée dans les vaisseaux sanguins (>130/85 mmHg) et représente un facteur important du syndrome métabolique.

Au niveau des cellules endothéliales, cellules jouant un rôle essentiel dans le contrôle du tonus vasculaire on retrouve majoritairement l'isoforme $\alpha 1$ de l'AMPK¹⁰² contrairement aux cellules musculaires lisses vasculaires où l'on retrouve les isoformes $\alpha 1$ et $\alpha 2$ selon la localisation du vaisseau¹⁰².

Au niveau des cellules endothéliales, l'AMPK est activée par les mêmes facteurs que ceux vu précédemment mais elle est également activée par les contraintes de cisaillement liées au flux sanguin (voir figure 20). En effet suite aux contraintes de cisaillement on observe une rapide et transitoire déplétion en ATP ce qui permet d'activer l'AMPK notamment via LKB1, ce qui semble être important au sein des cellules endothéliales¹⁰².

Cette activation permet, via une phosphorylation de la NO synthase endothéliale (eNOS) sur la sérine 1179 et 633 par l'AMPK d'augmenter la production de NO et ainsi la vasodilatation¹⁰³. Cette activité est également dépendante de la condition physique, en effet des souris ayant une activité physique plus élevée ont montré une activité de l'AMPK au niveau de l'aorte plus importante par rapport à des souris contrôles et donc une phosphorylation de leur cible eNOS plus élevée¹⁰³.

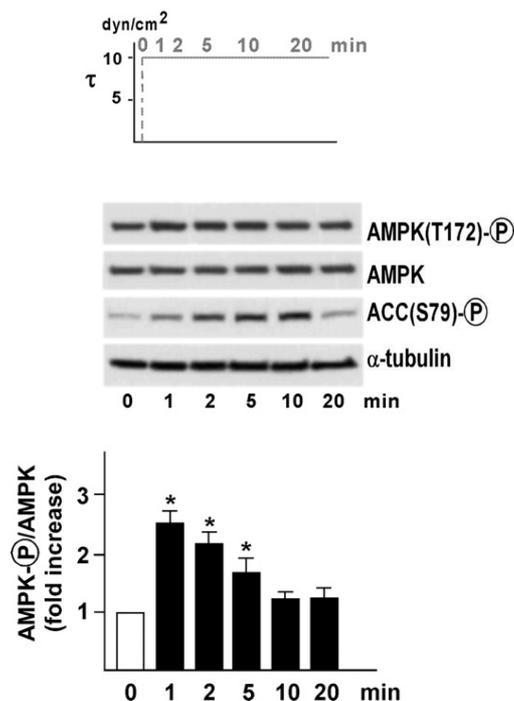


Figure 20 Activation de l'AMPK suite au shear-stress. La mesure est réalisée sur des cellules endothéliales d'aortes de bovin. (Les cellules sont soumises à un flux de 10 dyn/Cm^2 pendant plus de 20 minutes).¹⁰³

Dans un cas d'hypertension induite par le fructose, ce dernier provoque une augmentation des espèces réactives de l'oxygène, l'effet hypotenseur d'un activateur de l'AMPK serait dû à une diminution de ces derniers au niveau central. L'AMPK inhibe l'activité de la NADPH oxydase stimulée par le fructose, permettant de diminuer l'effet inhibiteur du stress oxydant sur la voie ERK1/2-RSK-nNOS. Cet effet favorise donc une augmentation de l'activité de la *NO synthase neuronale* permettant ainsi d'augmenter la libération de monoxyde d'azote (NO) au niveau central induisant une diminution de la pression artérielle par une diminution de l'activité du système sympathique¹⁰⁴ (voir figure 21).

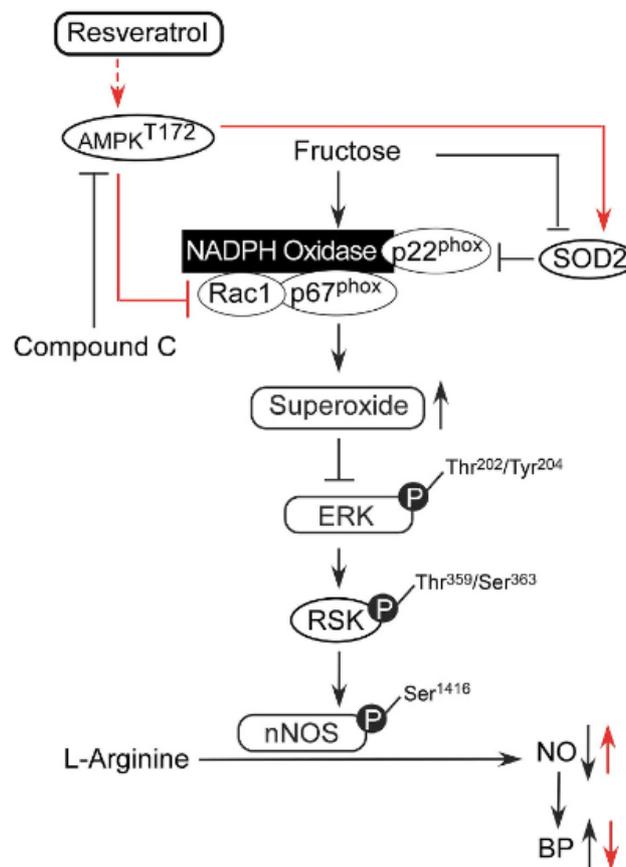


Figure 21 Régulation de la pression artérielle au niveau central via la voie de l'AMPK¹⁰⁴.

Ces contraintes de cisaillement, liées au flux laminaire sanguin, peuvent cependant être perturbées. En effet, dans certaines situations comme par exemple, lors d'une dysfonction endothéliale au niveau de la bifurcation des vaisseaux (où le flux laminaire y est réduit) ou dans un contexte d'obésité on observe une diminution de la production de monoxyde d'azote. L'AMPK pourrait être un des nombreux facteurs impliqués dans cette diminution, son activité étant perturbée par la diminution du flux laminaire.

Il a par exemple été montré dans des aortes de souris *knock out* (KO) pour la sous-unité $\alpha 2$ de l'AMPK une augmentation de la production d'agents oxydants ainsi qu'une diminution de la vasorelaxation dépendante de l'endothélium et induite par l'acétylcholine, par rapport à des souris wild type (WT)¹⁰⁵. Cet effet est cependant réversé en présence d'agents antioxydants comme le tempol qui permet de piéger les espèces réactives de l'oxygène ou l'apocynine qui inhibe la NAD(P)H oxydase¹⁰⁵.

Mais à l'inverse, la vasorelaxation endothélium-indépendante induite par nitroprussiate de sodium ne diffère pas entre les KO et les WT. Cela permet donc de définir la localisation de l'AMPK au sein de l'endothélium où est également localisé la production du NO permettant la vasodilatation. L'AMPK joue donc également un rôle clé dans la vasodilatation par son action antioxydante.

Chez les patients avec un régime riche en graisse, favorable au développement d'un syndrome métabolique, on retrouve une dérégulation de l'AMPK entraînant des défaillances vasculaires et pouvant favoriser l'hypertension. Cette dysfonction endothéliale est due à une augmentation de la synthèse de novo de DAG provenant de taux importants d'acides gras libres au niveau des cellules musculaires lisses et de l'endothélium entraînant une lipotoxicité.

Ce DAG active la protéine kinase C qui va avoir de nombreux effets, tout d'abord via une augmentation de l'activité de la NAD(P)H oxydase qui augmente la production d'espèces réactives de l'oxygène. La protéinase kinase C ainsi que les espèces réactives de l'oxygènes ainsi produites vont donc comme vu précédemment inhiber l'activité de la NO synthase. Cette même kinase pourra également diminuer la sensibilité de l'endothélium à l'insuline ainsi qu'augmenter l'expression de facteurs inflammatoires au niveau de l'endothélium via une activation de la voie NF- κ B¹⁰² (voir figure 22).

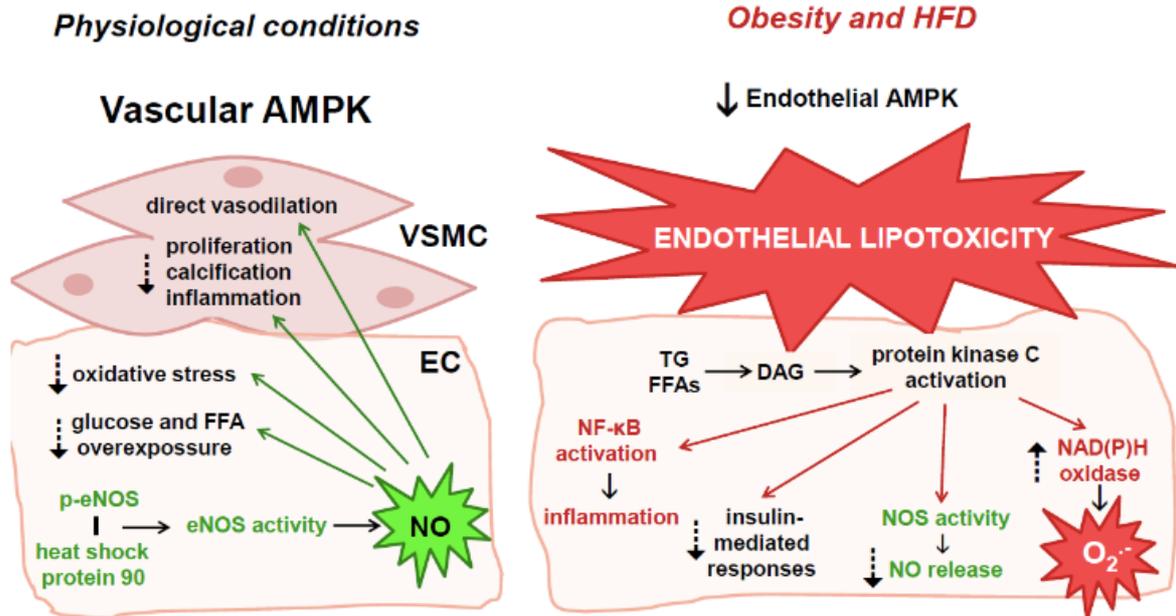


Figure 22 Fonctions et dysfonctions endothéliales dans l'obésité¹⁰².

L'effet provoqué par les acides gras libres au niveau de l'endothélium serait acide gras dépendant, ainsi le palmitate que l'on retrouve notamment dans l'alimentation des fast food favoriserait la toxicité sur le système cardiovasculaire. Cet acide gras augmente l'activité de la protéine phosphatase 2A, les espèces réactives de l'oxygène, le stress du réticulum endoplasmique ainsi que l'apoptose des cellules endothéliales¹⁰².

Un exemple d'utilisation d'activateur de l'AMPK est l'utilisation de l'AICAR de manière quotidienne pendant 2 semaines chez des souris contrôle (C57BL/6) et des souris rendues hyperlipidémiques via un KO de l'apolipoprotéine E (ApoE) nourries avec un régime enrichi en graisse¹⁰⁶. Les souris KO de par leur alimentation ont ainsi été rendues hypertensives et on observe chez ces dernières une dérégulation de l'activité de l'AMPK avec une activation de l'AMPK plus importante dans les groupes contrôles.

Chez les souris normotensives il y a une absence d'effet chez les souris traitées par rapport aux souris non traitées (voir figure 23). A l'inverse pour les souris ApoE^{-/-} qui présentent une pression artérielle significativement supérieure à la normale l'administration quotidienne d'AICAR leur permet de revenir à un niveau de pression artérielle moyenne physiologique proche des résultats obtenus sur les souris contrôle.

Cependant, quand l'AICAR est administré de manière aiguë elle permet une diminution de la pression artérielle dans les groupes contrôle et ApoE^{-/-}. Cette différence d'effet entre les 2

groupes serait due à la biodisponibilité du NO dans l'endothélium qui deviendrait insuffisante dans un cas d'utilisation chronique¹⁰⁶.

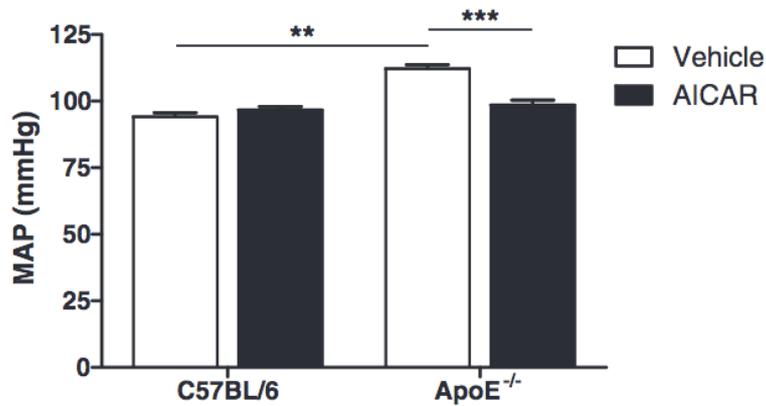


Figure 23 : Effet de l'AICAR (400mg/Kg par jour en intrapéritonéale) sur la pression artérielle chez des souris contrôle ou ApoE^{-/-} après 14 Jour¹⁰⁶. ** :P<0,01, *** P<0,001

Les patients obèses ont également une augmentation de la prévalence en hypertension pulmonaire, augmentation dépendante de l'IMC¹⁰⁷. Cette dernière se caractérise par une pression trop élevée au niveau des artères pulmonaires pouvant entraîner des difficultés à l'effort avec une dyspnée, des douleurs thoraciques ou des tachycardies.

Il a été observé que chez des nouveau-nés une déficience en AMPK ($\alpha 1$ et $\alpha 2$) au niveau des cellules musculaire lisses induisait une hypertension pulmonaire¹⁰⁸. Sa délétion au niveau des cellules musculaires étant même létale pour les embryons murins. Cependant le rôle de l'AMPK n'est pas encore entièrement élucidé, il reste un paradoxe de l'AMPK. Son activation mais également son inhibition ont mis en évidence un effet préventif sur l'hypertension pulmonaire¹⁰⁹. D'autres études ont montré que l'activation de l'AMPK induisait une vasoconstriction pulmonaire.

La metformine a été testée en essai clinique et a montré des effets bénéfiques pour le traitement de l'hypertension pulmonaire, son effet serait dû à une inhibition de la synthèse d'oestrogène et d'aromatase via l'activation de l'AMPK¹¹⁰.

c. L'AMPK contre l'hyperglycémie à jeun

L'AMPK est une enzyme importante dans le contrôle de la glycémie, elle peut réguler la glycémie de différentes manières en agissant sur divers organes comme le foie, le muscle squelettique, le tissu adipeux ou également au niveau pancréatique¹¹¹.

Tout d'abord, comme mentionné précédemment l'AMPK permet de diminuer l'hyperglycémie grâce à une action au niveau du foie par une diminution de la néoglucogénèse hépatique via une phosphorylation inhibitrice du *CREB regulated transcription coactivator 2* (CRTC 2) ainsi que du facteur nucléaire hépatocytaire 4 (HNF4)⁵⁰. Ces 2 facteurs de transcription permettent la synthèse des enzymes impliquées dans la néoglucogénèse comme la glucose-6-phosphatase et la phosphoenolpyruvate carboxykinase. C'est l'effet produit par la metformine, qui explique en partie son effet anti-hyperglycémiant.

L'AMPK et principalement l'isoforme α ¹¹² agit au niveau des cellules β pancréatiques où elle semblerait pouvoir diminuer la sécrétion d'insuline. Malgré différentes publications contradictoires cette dernière hypothèse prédomine. La diminution de l'AMP, de l'ADP ainsi que l'augmentation du glucose permettent via une inhibition de l'activité de l'AMPK d'augmenter la libération d'insuline depuis les îlots pancréatiques. L'effet de l'AMPK à ce niveau passe par une inhibition de la fermeture des canaux calciques ATP dépendants, une diminution de la synthèse d'insuline ainsi que de l'exocytose des granules d'insuline¹¹².

Au niveau du tissu adipeux l'AMPK peut comme vu précédemment diminuer la lipolyse et la lipogénèse. Ces effets permettent notamment de diminuer les lipides circulants ainsi que les dépôts ectopiques d'acides gras, 2 effets permettant d'augmenter l'insulinosensibilité. C'est par exemple le cas au niveau du foie, cela permet de limiter la stéatose hépatique, un facteur d'insulinorésistance.

Mais l'AMPK peut également augmenter l'insulinosensibilité de différentes manières :

Tout d'abord, cette enzyme permet d'augmenter la translocation des transporteurs de glucose au niveau de la membrane plasmique. Cette augmentation favorise la captation du

glucose circulant, notamment au niveau du muscle squelettique, principal organe impliqué dans l'insulinosensibilité.

Le plus important est un transporteur GLUT de classe I, GLUT-4. Ce dernier est le principal transporteur de glucose présent au niveau des muscles et du tissu adipeux. Il est également insulinosensible. Il est recruté par l'insuline au niveau intracellulaire. Sa translocation est ainsi diminuée en cas d'insulinorésistance, augmentant la glycémie. Sa translocation au niveau du muscle squelettique est augmentée par l'AMPK via une phosphorylation inhibitrice de l'AS160, cible commune avec AKT¹¹³.

L'AMPK peut également phosphoryler directement l'IRS-1 au niveau de la sérine 789, potentialisant son activation¹¹⁴ et permettant ainsi l'ensemble des actions de l'insuline dans l'organisme.

Enfin, l'effet de l'AMPK est également lié à une diminution de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires ainsi que des produits du métabolisme des triglycérides pouvant inhiber l'activité d'IRS-1 comme mentionné précédemment avec le TNF α et le DAG.

Par exemple, deux populations de souris, l'une soumise pendant 24 semaines à un régime faible en graisse (LF) et l'autre à un régime riche en graisse (HF) sont traitées avec une solution saline (S) ou avec de l'AICAR (A) à 150 mg/Kg en intrapéritonéale pendant 5 semaines. Les souris LF ne sont cependant pas traitées avec de l'AICAR car il a précédemment été montré que l'administration de cette molécule sur des souris avec ce type d'alimentation n'avait pas d'effet sur l'insulinosensibilité et l'homéostasie du glucose.

Suite à ces 5 semaines de traitement on réalise chez ces animaux des mesures de la glycémie¹¹⁵ après un *glucose tolerance test* (GTT) (voir figure 24.A) ainsi qu'un *insulin tolerance test* (ITT) (voir figure 24.B).

On observe ainsi chez les animaux traités suite au GTT une augmentation de la glycémie significative pour les animaux HF non traités par rapport aux animaux HF-traités avec de l'AICAR. Ces derniers présentent une glycémie et un profil glycémique similaire aux animaux avec une alimentation LF, leur pic à 15mn étant proche.

Également, à la suite de l'ITT, les animaux HF traités ont une glycémie qui diminue de façon plus importante que chez les animaux non traités, avec une glycémie qui arrive à un niveau proche de celui des animaux sains.

Ces différents éléments montrent ainsi une augmentation de la sensibilité à l'insuline chez des animaux ayant eu un régime enrichi et traités par rapport à des animaux non traités. Via l'AICAR on arrive donc à obtenir un profil glycémique similaire à celui d'animaux sains avec une amélioration de l'insulinosensibilité.

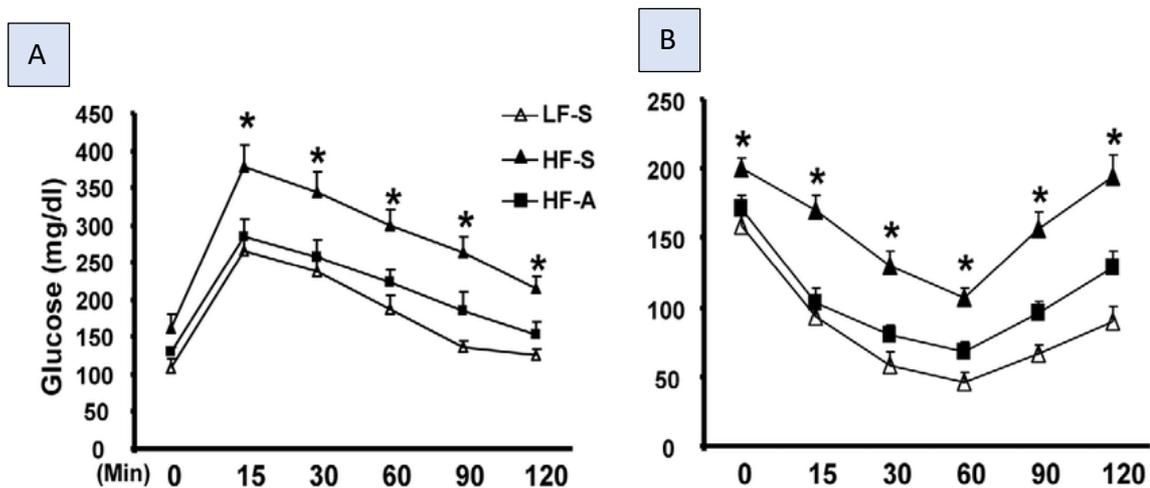


Figure 24 Mesure de l'insulinorésistance chez des souris de 6 semaines avec une alimentation enrichie en graisse (HF) ou non (LF). Les souris sont traitées pendant 5 semaines avec de l'AICAR à 150mg/Kg en intrapéritonéale. (HF-A) ou une solution saline (S). Mesure de la glycémie suite à un glucose tolerance test (A) et un Insulin tolerance test (B)¹¹⁵. * $p < 0.05$ vs. HF-A

En parallèle, on a mesuré chez ces animaux, au niveau du tissu adipeux de nombreuses cytokines pro-inflammatoires. Ces dernières sont fortement augmentées chez les animaux HF non traités et reviennent à un niveau proche des animaux LF lorsque les animaux sont traités avec l'AICAR¹¹⁵. Cette diminution de l'inflammation expliquerait donc une partie de l'augmentation de l'insulinosensibilité observée chez ces souris.

d. L'AMPK contre l'hypertriglycémie

Les triglycérides correspondent à une molécule de glycérol estérifié par 3 AG et sont la forme de stockage et de transport de ces AG.

Dans la circulation les triglycérides doivent être liés à des lipoprotéines afin de permettre leur solubilité et leur transport au sein d'un cœur d'hydrophobe.

On distingue ainsi 2 origines différentes des triglycérides selon leur transporteur :

- Une origine **exogène** à partir de l'alimentation, les lipides alimentaires étant constitués à 90% de triglycérides. Les triglycérides seront transportés par les chylomicrons (constitués de 90% de triglycérides) depuis l'intestin.
- Une origine **endogène** liée à une synthèse hépatique en situation post-prandiale. Ils seront transportés par les Very Low Density Lipoprotein (VLDL), constitués à 60% de triglycérides.

L'ensemble de ces triglycérides sont donc transportés vers les tissus périphériques pour l'apport d'énergie ou jusqu'au niveau du tissu adipeux pour qu'ils puissent y être stockés.

L'hypertriglycéridémie est ainsi une augmentation des triglycérides circulants, portés par les chylomicrons et les VLDL. Dans une situation d'obésité cela peut être dû à plusieurs facteurs, tout d'abord avec une alimentation riche en sucre ou en acide gras on a une augmentation de la synthèse de triglycérides par une augmentation des VLDL. On retrouve ainsi une augmentation importante du risque de dépôt ectopique d'acide gras.

On distingue 5 classes d'hypertriglycéridémie selon la classification de frederickson¹¹⁶ :

Type I : Hyperchylomicronémie familiale : Augmentation des chylomicrons circulants

Type IIB : Hyperlipidémie mixte ou combinée : Augmentation du cholestérol total et hypertriglycéridémie.

Type III : Dysbêtalipoprotéïnémie : Maladie rare avec des taux élevés de cholestérol et de triglycérides et présence anormale de bêtalipoprotéine.

Type IV : Hypertriglycéridémie pure : hypertriglycéridémie due à une augmentation des VLDL.

Type V : Hypertriglycéridémie mixte : mixte entre le type I et le type IV.

Comme vu précédemment l'activation de l'AMPK a de nombreux effets sur les fonctions lipidiques. Elle permet donc de diminuer les acides gras en augmentant leur consommation via leur oxydation, en réduisant leur stockage au niveau du tissu adipeux ainsi qu'en diminuant leur synthèse au niveau des adipocytes mais également la synthèse de novo hépatique. Ces

effets se traduisent par une diminution des VLDL¹¹⁷. Ces différents éléments permettent de diminuer la synthèse et la concentration de triglycérides circulants. Il n'est actuellement pas fait état dans la littérature d'un potentiel effet de l'AMPK sur les chylomicrons.

Par exemple sur des hépatocytes de souris WT ou KO pour les sous-unités $\alpha 1$ et $\alpha 2$ ont été testés 3 activateurs de l'AMPK, un indirect, la metformine et deux directs, le A-769662 et l'AICAR¹¹⁸. Dans ces hépatocytes, la lipogenèse de novo a été stimulée grâce à l'ajout de 25 mM de glucose ainsi que de l'insuline afin de déterminer le potentiel effet inhibiteur sur ce phénomène en activant l'AMPK. Les 3 molécules ont été testées à doses croissantes. On observe pour ces molécules une diminution concentration dépendante de la lipogenèse de novo (voir figure 25). Cet effet étant beaucoup moins important chez les hépatocytes de souris KO pour les sous-unités α de l'AMPK, il semble dépendre de façon importante de cette enzyme. Cela permet ainsi de réduire d'une part la libération de triglycérides dans la circulation, mais également de réduire le dépôt ectopique hépatique qui est très délétère à ce niveau. On peut également voir sur cette expérience que la metformine est moins puissante que les 2 autres molécules (elle est administrée de l'ordre du mM).

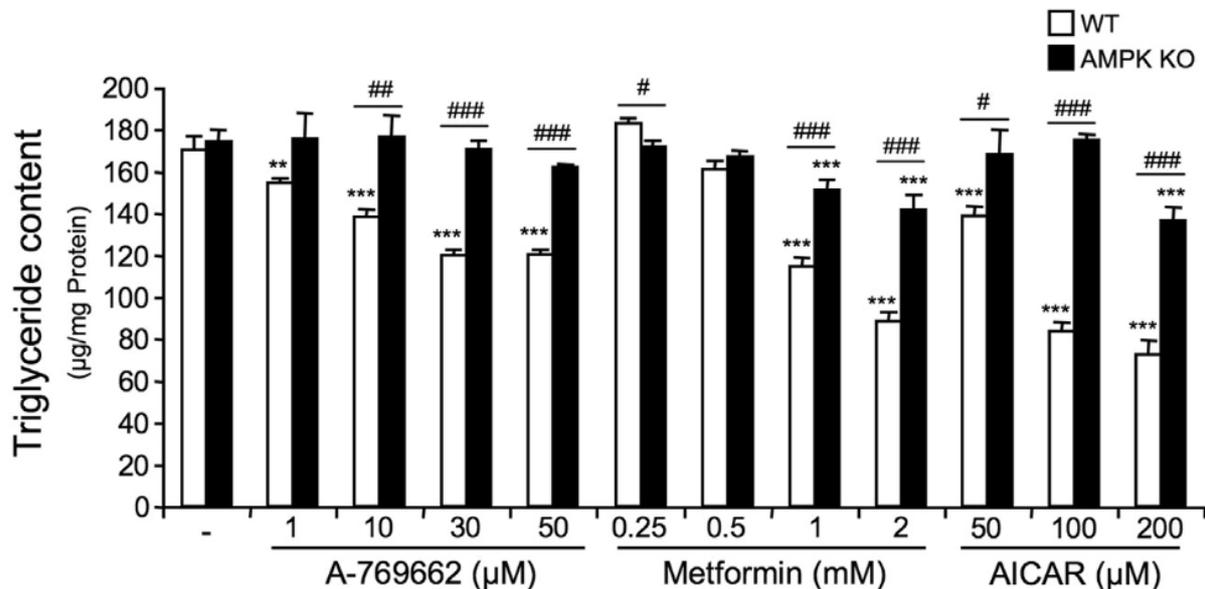


Figure 25 Contenu en triglycérides au niveau de cellules hépatiques en culture primaire de souris KO pour la sous-unité $\alpha_{1/2}$ de l'AMPK ou non. En présence des activateurs de l'AMPK A-769662, Metformine ou de l'AICAR à différentes concentrations¹¹⁸.

** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ versus AMPK KO hépatocyte contrôle, # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$ versus WT hépatocytes dans les mêmes conditions.

L'AMPK du tissu adipeux joue également un rôle important dans la triglycéridémie, des souris soumises à un régime enrichi en graisse et rendues KO pour les sous-unités $\alpha 1$ et $\alpha 2$. On observe une triglycéridémie plus importante sur les souris KO par rapport aux souris contrôle (0,41 mM VS 0,55mM). A l'inverse aucune différence n'est observée chez les souris avec une alimentation normale¹⁰⁰.

Il est notamment à noter qu'en 2019 a été publié le premier cas clinique d'une mutation hétérozygote du gène PRKAA1 (codant la sous-unité $\alpha 1$) causant une hypertriglycéridémie¹¹⁹. Ce cas concerne une femme de 22 ans de nationalité Mexicaine. Cette femme a un historique médical avec un diabète de type 2, un xanthome éruptif aux extrémités ainsi qu'une obésité morbide sans antécédent familial d'hyperlipidémie. Le bilan lipidique de cette femme est le suivant : Triglycérides : 8513 mg/dL (0-150 mg/dL), cholestérol : 555 mg/dL (0-199 mg/dL), HDL : 29 mg/dL (> 41 mg/dL) et LDL : 44 (0-99). Suite à ces mesures la femme a été suivie pendant 24 mois. Le bilan ne s'est pas amélioré malgré la bonne observance des traitements mais sans pour autant avoir modifié ses habitudes alimentaires.

Ainsi ce premier cas de mutation entraînant une hypertriglycéridémie montre l'impact important de l'AMPK dans le métabolisme et en fait une cible majeure. L'ensemble de ces défaillances seraient dues à une mutation inactivatrice de l'AMPK qui entraînerait notamment une absence d'inhibition de la lipogenèse, une diminution de l'oxydation des acides gras ainsi que de multiples altérations au niveau du tissu adipeux. Ce serait tous ces effets qui expliqueraient l'hypertriglycéridémie observée chez cette patiente.

e. L'AMPK et le taux faible d'HDL.

Les HDL sont les plus petites lipoprotéines mais également les plus denses, riches en cholestérol. Elles ont comme fonction le transport du cholestérol depuis les tissus périphériques vers le foie afin de pouvoir le métaboliser. Le cholestérol transporté par les HDL est appelé « bon cholestérol ». Cela permet ainsi d'éviter l'accumulation de cholestérol dans l'organisme, pouvant être délétère. Par exemple une accumulation dans les vaisseaux sanguins favorise la survenue d'athérosclérose. Les principaux facteurs de risque de l'athérosclérose sont un taux élevé de LDL-cholestérol, le tabac, l'hypertension artérielle, le diabète, la sédentarité et la génétique¹²⁰. On retrouve plusieurs de ces facteurs dans un

syndrome métabolique et sur lesquels l'AMPK peut agir comme le taux élevé de LDL, l'hypertension artérielle ainsi qu'une insulino-résistance.

Même s'il n'a pour l'instant pas été montré d'effet de l'activation de l'AMPK directement sur le taux plasmatique de HDL d'autres mécanismes semblent avoir été mis en évidence permettant une interaction entre les 2 et possédant des effets bénéfiques pour l'organisme.

Il a ainsi été observé que l'activation de l'AMPK par des molécules exogènes permet d'augmenter les fonctions des HDL¹²¹ en augmentant l'effet anti-athérogénique de ces lipoprotéines.

L'AMPK potentialise son effet en augmentant le transport du cholestérol vers le foie des HDL. Par exemple chez des souris ApoE^{-/-} (Augmentant le cholestérol plasmatique ainsi que le risque d'athérosclérose) avec un régime enrichi en graisse et en cholestérol, il a été suivi le transport du cholestérol via l'ajout dans les souris de cholestérol radiomarqué avec du H³ (voir figure 26)¹²¹.

Les souris ont ensuite été traitées avec différentes molécules activatrices de l'AMPK, le A-769662 (30mg/Kg en intrapéritonéale), l'AICAR (200 mg/Kg en intrapéritonéale), la metformine (260 mg/Kg par gavage) ainsi que le H007 (activateur direct de l'AMPK via une liaison à la sous-unité γ ¹²² à 200mg/Kg par gavage) pendant 10 jours.

La radioactivité, reflet du cholestérol, a ensuite été mesurée au niveau du foie suite à l'euthanasie des animaux. On observe une augmentation du cholestérol-H³ au niveau hépatique, signe d'une augmentation du transport par les HDL, de manière significative avec les activateurs de l'AMPK A-769662 et H007. On a également une augmentation avec les 2 autres activateurs l'AICAR et la metformine mais cette augmentation est non significative.

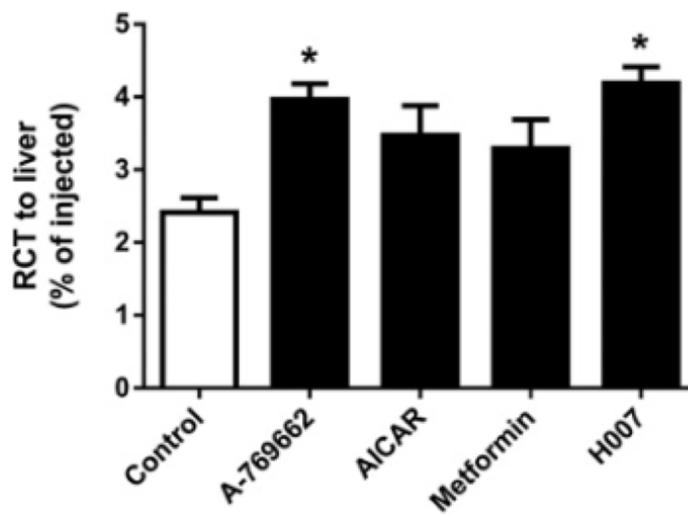


Figure 26 L'activation de l'AMPK augmente le transport du cholestérol vers le foie. Expérience réalisée chez des souris traitées avec différents activateurs de l'AMPK. A-769662 à 30 mg/Kg, AICAR à 200 mg/Kg en intrapéritoénales et la metformine à 260 mg/Kg et le H007 à 200mg/Kg par gavage¹²¹. * :P<0,05

On a également une augmentation de l'excrétion de cholestérol dans les selles des animaux avec les 4 activateurs de l'AMPK par rapport aux souris contrôle.

Mais si on regarde le taux de HDL de ces animaux on n'observe pas de variation très importante (le H007 présente une augmentation plus importante que les autres mais sa somme des écarts moyens est importante), on a ainsi augmenté l'efficacité des HDL (voir tableau 7).

	Contrôle	A-769662	AICAR	Metformine	H007
HDL-C (mM/L)	1,07±0,15	1,10±0,12	0,99±0,15	1,02±0,08	1,51±0,30

Tableau 7 Taux de HDL chez des souris traitées avec différents activateurs de l'AMPK¹²¹.

Ces effets de potentialisation de l'activité de HDL permettent un effet protecteur avec une diminution du risque de survenue de maladies cardiovasculaires comme des infarctus du myocarde qui sont des pathologies liées de façon importante au syndrome métabolique. Il a ainsi été montré chez ces animaux traités une diminution de la formation de plaques d'athérome.

L'AMPK peut également être activée par les lipoprotéines HDL notamment au niveau des cellules endothéliales. Cet effet passerait tout d'abord via les *scavenger receptor class B type I* et la voie *PDZK1* ainsi que par les récepteurs de la sphingosine 1 phosphate (récepteurs

couplés aux protéines Gi). Ces 2 récepteurs permettent via les enzymes LKB1 et CaMKK d'activer l'AMPK de la même manière que vue précédemment. Cet effet présent au niveau des cellules endothéliales pourrait expliquer en partie les effets protecteurs des HDL pour le risque d'athérosclérose et les pathologies cardiovasculaires¹²³ (voir figure 27).

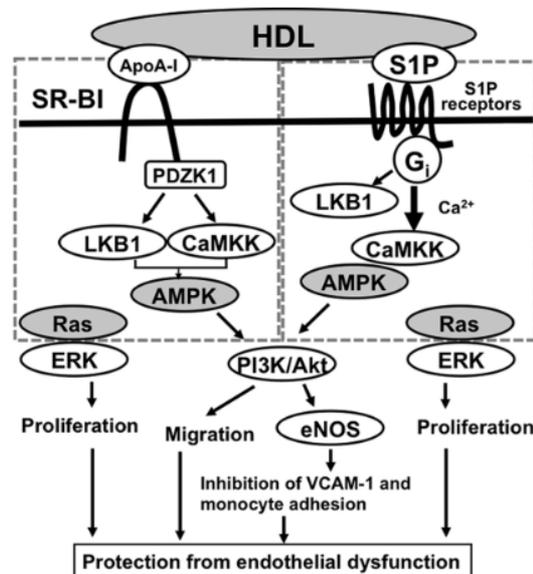


Figure 27 Mécanisme d'action de l'effet protecteur des HDL sur les fonctions endothéliales.

Les HDL via une activation des récepteurs S1P et SR-BI permettent une protection des fonctions endothéliales bénéfiques pour les patients¹²³.

L'activation de l'AMPK n'a pas montré d'effet directe sur le taux faible de HDL observé lors du syndrome métabolique. L'activation de cette enzyme permettrait de pallier à cette diminution en potentialisant leur activité et ainsi garder la fonction protectrice de ces protéines, limitant notamment l'athérosclérose chez les patients atteints du syndrome métabolique.

f. L'AMPK contre la micro-albuminurie

La micro-albuminurie est un facteur présent uniquement dans la définition du syndrome métabolique réalisée par l'OMS. Elle correspond à un dosage de l'albumine dans les urines et est un signe précoce d'atteinte rénale. On parle de micro-albuminurie quand on est entre 30 et 300 mg d'albumine par 24h dans les urines. L'AMPK est présente de façon importante au niveau du rein, elle est notamment impliquée dans la régulation des transporteurs ioniques

comme le *cystic fibrosistransmembrane conductance regulator* (CFTR), le canal sodique épithéliale, le co-transporteur $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^{2-}$ et dans une ATPase H^+ vacuolaire¹²⁴.

Il a été montré qu'une activation de l'AMPK par de l'adiponectine au niveau des podocytes réduisait l'albuminurie et l'accumulation de glycogène. A l'inverse, la diminution de l'activation de l'AMPK rénale chez des patients diabétiques entraînait une accumulation de triglycérides et de glycogène au niveau du rein, ce qui est délétère pour cet organe¹²⁵.

Cet effet protecteur de l'AMPK sur les fonctions rénales passerait par différentes voies en inhibant l'activité de mTOR, en réduisant le stress oxydant, en diminuant la lipogenèse et en augmentant la bêta-oxydation. Comme vu précédemment, ces nombreux effets vont permettre de réduire la fibrose rénale, l'inflammation ainsi que l'apoptose de ces cellules¹²⁵.

Il a par exemple été observé que chez des souris KO pour l'adiponectine (activateur endogène de l'AMPK) ces dernières avaient une albuminurie 3x supérieure à celles des wild type. L'ajout d'adiponectine permettant de revenir à un niveau proche du contrôle. Il a également été montré, chez l'homme, dans une population Afro-Américaine obèse une corrélation négative entre l'adiponectine plasmatique et l'albuminurie¹²⁶ (voir figure 28).

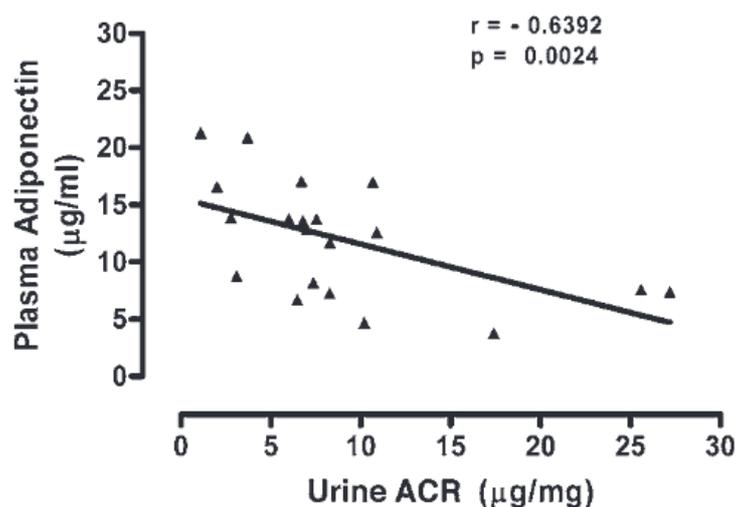


Figure 28 Corrélation entre l'adiponectine plasmatique et le rapport Albumine/Créatine dans les urines dans une population Afro-Américaine obèse¹²⁶

L'activation de l'AMPK permet de rétablir les nombreuses fonctions en dysfonctionnement dans le syndrome métabolique. Cela fait de l'AMPK une cible potentielle importante contre le syndrome métabolique.

VII. État actuel du ciblage de l'AMPK

a. Recherche active de nouvelles molécules

Au vu des résultats montrés précédemment la recherche d'activateurs de l'AMPK est très importante pas uniquement pour le syndrome métabolique, mais également pour de nombreuses autres pathologies.

Actuellement le médicament de référence présent sur le marché, activateur de l'AMPK, est la metformine, molécule activatrice indirecte de l'AMPK. Peu d'autres molécules agissant sur l'AMPK sont commercialisées.

Cependant, les résultats obtenus avec cette molécule pour traiter l'obésité restent limités. Certes des diminutions de poids ont été observées dans certains essais cliniques mais dans d'autres études, chez des patients avec un diabète de type 2 la metformine limitait uniquement un gain de poids¹²⁷.

Néanmoins le ciblage de l'AMPK par la metformine peut être limité à cause de 3 éléments : - Tout d'abord la metformine présente un **tropisme hépatique**, en effet l'entrée de la metformine dans les cellules est conditionnée par le transporteur *organic cation transporter 1* (OCT1), ce transporteur est présent de façon très importante au niveau de la membrane sinusoidale des hépatocytes¹²⁸, qui est donc l'organe cible de cette molécule. À cet endroit se déroule l'inhibition de la néoglucogenèse recherchée avec cette molécule. Mais comme discuté précédemment un nombre important de troubles présents chez les patients atteints du syndrome métabolique sont liés à une dérégulation du tissu adipeux avec par exemple son inflammation et son expansion, il faudrait donc pouvoir aller activer l'AMPK à cet endroit.

- La metformine présente une **puissance faible** pour l'AMPK, en effet, comme montré précédemment sa puissance par rapport à l'A-769662 est plus faible, cela peut limiter ses effets.

- La metformine est également un **activateur indirect**, la diminution de l'ATP obtenue avec cette molécule pourrait avoir de nombreux autres effets indésirables indépendamment de l'activation de l'AMPK.

Afin de pallier ces défauts, de nombreuses autres molécules ont été ou sont en cours de développement.

La première de ces molécules est l'AICAR connue depuis 1956, activateur direct de l'AMPK, cette molécule a été au cœur de l'attention en 2008. Il a en effet été montré sur des souris traitées avec une dose de 500mg/Kg par jour de cette molécule une augmentation de 44% de la distance parcourue par rapport à des souris contrôle et 23% plus longtemps¹²⁹ (voir figure 28).

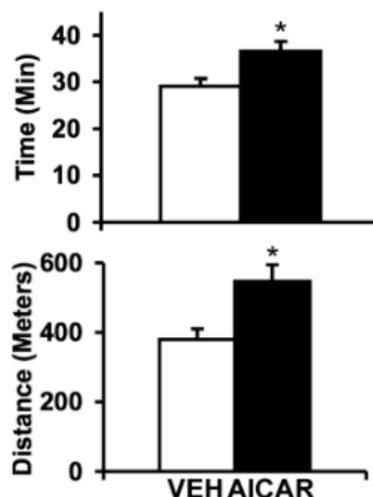


Figure 29 Comparaison de la distance parcourue et du temps de course chez des souris traitées avec 500mg/Kg par jour d'AICAR ou avec un contrôle¹²⁹. * : $P < 0,05$

Suite à ces résultats parus peu avant les jeux olympiques de Pékin l'AICAR fut classé dès 2009 comme substance interdite par l'agence mondiale antidopage dans la catégorie 4.4.1 des modulateurs métaboliques, d'autres activateurs de l'AMPK y ont depuis été ajoutés¹³⁰. Il est également à préciser qu'à ce moment-là aucune méthode de dosage de l'AICAR n'était encore efficace, les méthodes ne permettant pas de différencier la production endogène d'un apport

exogène rendant son utilisation chez les sportifs moins détectable. La molécule est cependant maintenant détectable depuis 2014¹³¹.

Malgré des effets bénéfiques observés sur les fonctions métaboliques l'AICAR n'a pas été développée en thérapie chez l'homme à cause de plusieurs éléments¹³² :

- **Demi-vie** courte à 1,4h pour 25mg/Kg par voie intraveineuse, nécessitant de fortes doses.
- **biodisponibilité** faible de 5% par voie orale rendant son utilisation plus compliquée¹³³.
- Activation de **nombreuses voies** de signalisation lié à son analogie avec l'AMP.
- Du fait de sa **non-validation chez l'homme** son utilisation induit un risque important d'effets indésirables notamment à cause des éléments mentionnés précédemment. Cela présente pour le patient un risque de neurodégénérescence, d'atteinte hépatique ainsi que des atteintes cardiovasculaires.

Une autre de ces molécules actuellement en développement est le PXL770, développé par le laboratoire POXEL au Lyonbiopole. Cette molécule est un activateur direct de l'AMPK¹³⁴ avec une iso-spécificité pour l'isoforme $\beta 1$. Elle est développée contre la NAFLD où l'on retrouve une accumulation de graisse au niveau hépatique ainsi que la stéatose hépatite non alcoolique (NASH), pathologie caractérisée par une inflammation du foie en plus de cette accumulation de graisse. Cette molécule a été testée en phase IIa des essais cliniques et a montré des effets bénéfiques contre la NASH¹³⁵ avec une diminution de la masse grasse au niveau hépatique. A l'inverse son efficacité sur la stéatose hépatique n'a pu être démontrée dû à une absence de diminution de la masse grasse hépatique chez ces patients¹³⁴.

Cette molécule a également été récemment indiquée comme médicament orphelin par la commission européenne contre l'adrénoleucodystrophie ¹³⁶.

En parallèle, d'autres molécules ont été arrêtées à des stades précliniques avec par exemple le MK-8722, un activateur direct de l'AMPK sans iso-spécificité qui a induit des hypertrophies cardiaques chez des rongeurs après 1 mois de traitement pour des doses allant de 3 à 30

mg/Kg par voie orale et chez des singes rhésus après 1 mois de traitement pour des doses allant de 5 à 50 mg/Kg par voie orale¹³⁷.

Pour cet effet d'hypertrophie le mécanisme n'a pas encore pu être déterminé, mais il est à mettre en parallèle avec une mutation chez l'homme sur le gène PRKAG2 codant pour la sous-unité γ_2 . Cette mutation dominante peut entraîner chez les patients une hypertrophie ventriculaire gauche avec des troubles similaires au syndrome de Wolff-Parkinson-White pouvant donner une mort subite¹³⁸. Mais on peut également retrouver chez ces patients une préexcitation ventriculaire, une tachycardie atriale, un trouble de la conduction cardiaque ainsi qu'un stockage myocardique du glycogène. Une vingtaine de mutations sont actuellement recensées pour ce gène pouvant concerner de 135 patients pour la plus courante à 1 seul patient pour la plus rare¹³⁸.

Ainsi la question de potentiels effets indésirables avec ces activateurs reste en suspens, les molécules ayant entraînés ces hypertrophies ventriculaires présentent comme caractéristique une activation importante de l'AMPK qui pourrait être à l'origine de ces effets. Par exemple comme le montre le graphique ci-dessous, quand on administre de l'AICAR ou du MK-822 sur des cellules HepG2 on peut voir que pour la phosphorylation de l'AMPK et de l'ACC, le MK-822 a une puissance beaucoup plus élevée que l'AICAR¹³⁷. Il phosphoryle plus fortement l'AMPK et augmente également son activité (voir figure 30).

D'autres molécules moins puissantes pourront donc être développées afin d'éviter ces potentiels effets indésirables.

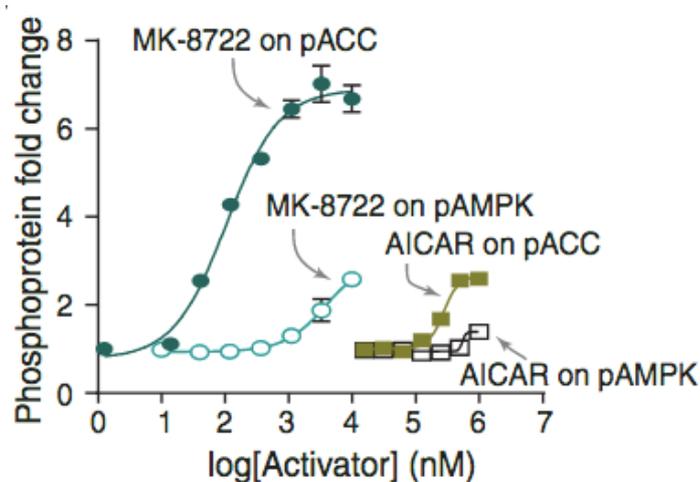


Figure 30 Phosphorylation de l'AMPK et de l'ACC suite à l'administration d'AICAR et de MK-8722 sur des cellules HepG2¹³⁷.

Lié à ses effets sur le métabolisme cellulaire et l'inflammation on retrouve également une recherche active de molécule ciblant l'AMPK contre les cancers en limitant la progression tumorale¹³⁹. Il a été observé chez les patients traités avec de la metformine une diminution de l'incidence de nombreux types de cancers et particulièrement le cancer du côlon, du pancréas ainsi que les carcinomes hépatocellulaires. Depuis 15 ans on assiste ainsi à un développement de l'intérêt de la metformine en tant que traitement des cancers. De nombreux essais cliniques ont été menés mais n'ont pas montré d'effet concluant¹⁴⁰. Le mécanisme anti-cancéreux de la metformine reste encore à clarifier¹⁴¹ mais aurait une partie AMPK dépendante .

b. Avantages et inconvénients du ciblage de l'AMPK

Le ciblage de l'AMPK présente de nombreux avantages, en effet, comme mentionné précédemment l'AMPK entraîne de nombreux effets sur un ensemble de fonctions perturbées lors du syndrome métabolique en restaurant une insulinosensibilité, potentialisant les fonctions des HDL ou encore en réduisant l'obésité. L'activation de l'AMPK étant elle-même diminuée chez ces patients, son activation permet de revenir à un niveau proche de celui des patients sains et agir sur divers éléments comme l'hypertriglycéridémie ou l'insulino-résistance.

Cependant, cette cible présente également des points négatifs, tout d'abord son ubiquité dans l'ensemble de l'organisme rend difficile le ciblage d'un seul organe, même si on retrouve certaines iso-spécificités l'ensemble des isoformes peut être exprimé dans l'ensemble de l'organisme à de plus faibles pourcentages. Cette absence de spécificité pourrait induire des effets non voulus.

L'activation de l'AMPK entraîne de très nombreux effets, ces derniers ne sont pas encore tous connus et peuvent varier en fonction de la localisation de l'AMPK. Cette complexité des effets peut activer des voies non désirées pouvant être délétères pour un potentiel patient si l'activation est trop forte ou trop faible. C'est potentiellement le cas par exemple des hypertrophies ventriculaires observées chez les animaux traités avec un activateur de l'AMPK.

C'est aussi le cas notamment au niveau du système nerveux central où l'on sait que l'AMPK joue un rôle dans la satiété en l'augmentant. Elle serait également impliquée dans des phénomènes neuroprotecteurs en permettant notamment une diminution de l'inflammation dans le SNC en favorisant un phénotype anti-inflammatoire de la microglie¹⁴².

Mais une activation trop importante ou trop longue de cette enzyme provoque une augmentation de l'autophagie endommageant les connexions synaptiques¹⁴³.

Ainsi le ciblage de l'AMPK en thérapie présente un potentiel important pour améliorer la gestion du syndrome métabolique, des pathologies associées mais également d'autres maladies liées à l'AMPK. Cependant son ubiquité et son iso-spécificité peuvent en faire une cible sensible nécessitant une fine régulation qu'il reste encore à clarifier.

La recherche d'activateurs de l'AMPK est très active et a permis de découvrir de nouvelles molécules déjà étudiées au stade clinique. Quelques points restent cependant à clarifier comme les potentiels effets indésirables liés à la multiplicité des cibles.

VIII. Exemples de molécule LNP

Actuellement aucune molécule ciblant l'AMPK n'est développée avec l'indication du syndrome métabolique, mais certaines ont montré des effets positifs sur les fonctions impactées dans le syndrome métabolique comme l'obésité, l'hypertriglycéridémie ou encore l'hyperglycémie.

C'est par exemple le cas avec les molécules LNP développées au laboratoire de neurobiologie et de pharmacologie à Strasbourg. Ces molécules ont été initialement développées comme des antihypertenseurs centraux via une activité agoniste sélective des récepteurs Imidazoline₁. Elles ont été développées pour le LNP599¹⁴⁴ (N-(3-chloro-2-méthylphényl) -3-méthyl-3,4-dihydro-2H-pyrrol-5-amine hydrochloride) à partir de la clonidine et le LNP509 (cis-/trans-dicyclopropylméthyl-(4,5-diméthyl-4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)-amine)¹⁴⁵ à partir de la rilménidine (voir figure 31).

Les LNP ont ainsi comme objectif initial d'être sélectifs pour les récepteurs I_1 par rapport aux récepteurs adrénergiques α_2 afin de garder l'action anti-hypertensive centrale via une inhibition du système sympathique sans pour autant agir sur α_2 .

Cette sélectivité permet ainsi d'être antihypertenseur sans pour autant avoir les effets indésirables des agonistes α_2 comme la sécheresse buccale, la sédation, l'impuissance ou encore le risque de bradycardie.

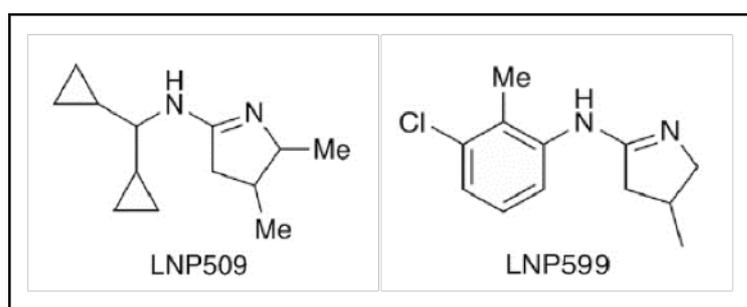


Figure 31 Structures chimique des molécules LNP509 et 599^{144 145}.

Les molécules ont d'abord été testées sur des rats SHFF (spontaneous hypertension and heart failure) à une dose de 20 mg/Kg par jour pendant 12 semaines, administrées via leur boisson. Plusieurs effets ont été mis en évidence chez ces animaux, il a été observé une glycémie similaire aux animaux contrôle mais avec une insulïnémie et un index HOMA-IR très inférieures aux contrôles ainsi qu'un index glycémique suite à un test de tolérance au glucose amélioré chez les animaux traités. Pour le poids des animaux, ceux traités ont un poids qui reste stable à partir de 3 semaines de traitement alors que le poids des animaux contrôle continuent à augmenter pour devenir significativement plus important à partir de 9 semaines de traitement¹⁴⁶. Les effets ont été induits sans pour autant modifier l'appétit ou la morphologie pancréatique des animaux¹⁴⁷.

Ces molécules ont montré un effet activateur de l'AMPK sur des hépatocytes provenant de rats¹⁴⁸ traités à 10mg/Kg par jour de LNP509 en intrapéritonéale, avec une augmentation de 50% du ratio pAMPK/AMPK ainsi que sur des cellules hépatiques HepG2¹⁴⁹ avec une activation concentration dépendante.

Il a également été testé sur des rats âgés (modèle d'insulino résistance), traités pendant 7 jours avec 10mg/Kg par jour de LNP509 en intrapéritonéal. Sur ces animaux il a été observé en plus une augmentation de la sécrétion d'adiponectine, adipocytokine activatrice de l'AMPK (voir figure 32). De plus, suite à un test de tolérance au glucose il a été observé une augmentation de la phosphorylation de l'AKT au niveau hépatique¹⁴⁷.

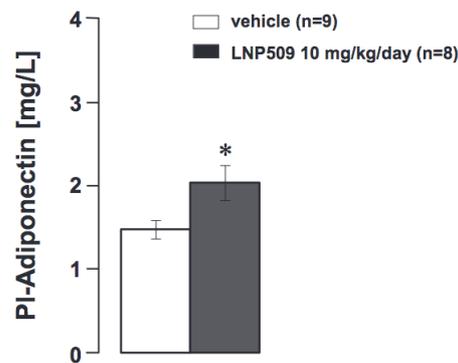


Figure 32 Augmentation de l'adiponectine plasmatique suite à l'administration chronique de LNP509. Rats âgés traités avec 10 mg/Kg par jour de LNP509 en intrapéritonéal¹⁴⁷. * :P<0,05

Le LNP599 a aussi été administré à des rats zuckers à une dose de 10mg/Kg par jour pendant 12 semaines¹⁵⁰ via des pompes sous-cutanées. En plus des effets vus précédemment comme la diminution de gain de poids et l'amélioration de l'insulinosensibilité. L'activation de l'AMPK a été mise en évidence au niveau hépatique chez les animaux traités. Il a également été observé une augmentation de la température corporelle des animaux traités, effets pouvant être liés à une stimulation du tissu adipeux brun et il a en parallèle été mesuré sur du tissu adipeux interscapulaire une augmentation de l'expression de la protéine UCP1.

Quand on regarde l'histologie du tissu adipeux de ces rats on observe une diminution significative de la taille des adipocytes au niveau sous-cutané, épididmale, viscérale ainsi qu'interscapulaire. On retrouve aussi une diminution de l'inflammation chez les animaux traités avec une diminution de l'infiltration des macrophages de manière significative au niveau sous-cutané et viscéral. L'activation de la voie NFkB est également diminuée à ces 2 localisations. L'inflammation hépatique est aussi diminuée avec la diminution de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF α et l'IL-6, ces facteurs semblent également être diminués au niveau plasmatique. Une diminution des facteurs d'atteinte hépatique ALAT et ASAT a aussi

été mise en évidence. L'ensemble de ces éléments montrent une fonction protectrice de la molécule LNP599 au niveau hépatique¹⁴⁸.

Il a aussi été testé les effets du LNP509 et 599 sur l'accumulation lipidique au niveau hépatique (voir figure 33). Pour cela des cellules HePG2 ont été utilisées et mises en présence pendant 24h de $2 \cdot 10^{-3}$ M d'acide oléique avec du LNP509 ou 599 à 10^{-6} M. Les cellules hépatiques traitées présentent une accumulation lipidique inférieure par rapport aux cellules non traitées pour revenir à un niveau proche de celui des cellules contrôles¹⁵⁰.

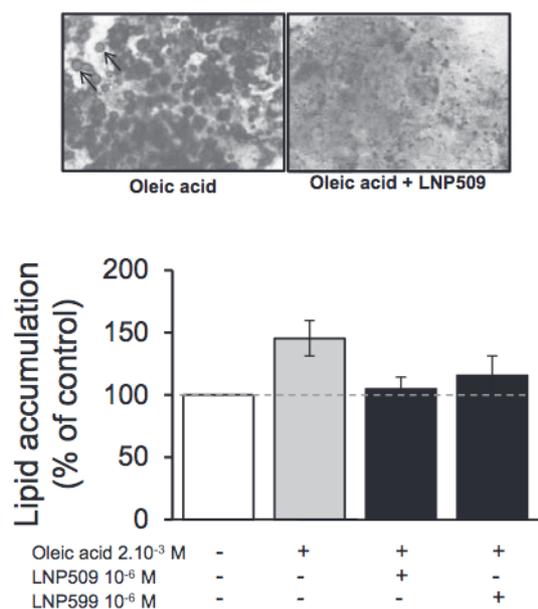


Figure 33 Accumulation lipidique dans des cellules HepG2 traitées avec du LNP509 ou 599¹⁵⁰.

Enfin, le LNP599 a notamment été testé sur un système plus proche de l'homme avec des primates non humains, des ouistitis (*Callithrix jacchus*) répartis en 2 populations, l'une avec un régime normocalorique (NC), la seconde sous un régime enrichi, hypercalorique (HC)¹⁵¹.

Sur ces animaux, en cohérence avec les résultats précédemment observés sur des rongeurs, le LNP599 permettait de réduire le gain de poids de manière significative par rapport aux animaux non traités, et de rester à un poids proche de celui des animaux sous un régime normocalorique.

Au niveau lipidique, il a été observé un taux de triglycéride plus faible chez les animaux traités. A l'inverse le cholestérol total est plus élevé chez les animaux traités, mais quand on regarde en détail cette augmentation, elle provient du fait que le HDL-C est beaucoup plus important

chez les animaux traités avec une augmentation significative du ratio HDL sur LDL/VLDL. L'utilisation de primates permet de voir pour la première fois l'effet des LNP sur un organisme proche de l'homme.

Les molécules LNPs sont des activateurs de l'AMPK, elles ont été testées sur des modèles rongeurs mais également des primates non humains. Elles ont montré de nombreux effets bénéfiques sur les fonctions métaboliques et notamment celles perturbées dans le syndrome métabolique.

IX. Place du pharmacien dans le traitement du syndrome métabolique

Tout d'abord le pharmacien joue un rôle important de conseil auprès du patient. Il appartient ainsi au pharmacien de sensibiliser, d'éduquer et d'informer le patient sur le syndrome métabolique et ses nombreuses conséquences en prévenant le patient des différents facteurs de risques comme vu précédemment. Ces missions peuvent passer grâce à la discussion, via des entretiens avec les patients mais également grâce à des affiches pouvant provenir des campagnes de santé publique ou d'organismes de recherches. C'est par exemple le cas avec l'affiche d'information de l'INSERM ci-dessous publiée sur leur site internet et informant sur le syndrome métabolique et ses conséquences¹⁵ (voir figure 34).



Figure 34 Image d'information de l'INSERM sur le syndrome métabolique et ses conséquences¹⁵.

Outre les conseils hygiéno-diététiques mentionnés précédemment et qui sont primordiaux dans la lutte contre le syndrome métabolique, certains produits de phytothérapie peuvent également être recommandés en fonction de la situation. Voici quelques exemples de ces produits :

- La cannelle¹⁵² (*Cinnamomum verum*) provient de l'écorce des cannelier, cette dernière faisant partie de la famille des lauracées. Certaines études réalisées chez l'homme atteint de syndrome métabolique ont été réalisées à partir d'extraits aqueux de la cannelle. Ces études ont montré de nombreux effets bénéfiques sur la glycémie, la pression sanguine, le pourcentage de masse grasse ainsi que sur la masse graisseuse comme le montre les résultats ci-dessous (voir figure 35). Cet essai a été réalisé durant 12 semaines sur 22 personnes dont la moitié était traitée avec de la cannelle à 500mg/jour. Cependant, ces résultats sont à relativiser, de nombreuses autres études ont à l'inverse montré une absence d'effet bénéfique chez les patients.

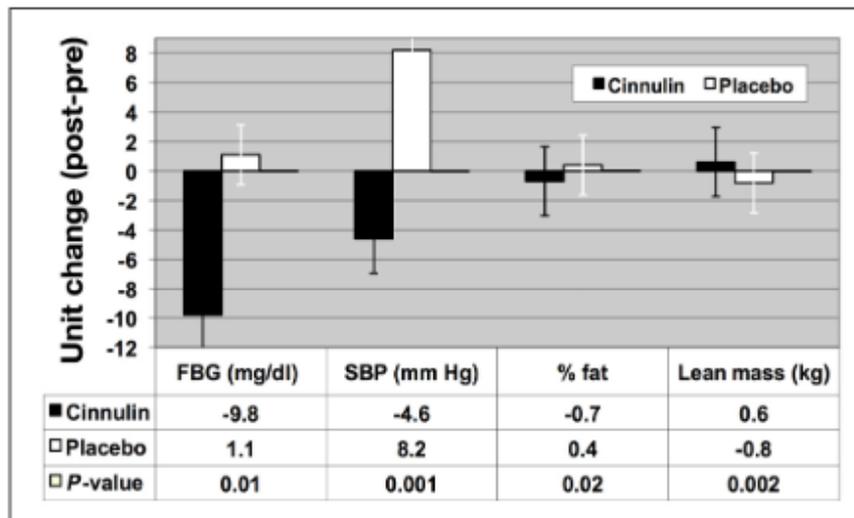


Figure 35 Comparaison des effets de la cannelle à 500 mg/jour et d'un placebo chez 22 patients traités durant 12 semaines. Les fonctions étudiées sont la glycémie à jeun (FBG) en mg/dl, la pression artérielle systolique (SBP) en mmHg, la masse grasse en pourcentage ainsi que la masse maigre en Kg¹⁵².

- Le Cumin noir¹⁵³ (*Nigella sativa*) est une espèce de plante de la famille des renonculacées déjà utilisée comme remède traditionnel à travers le monde (notamment en Égypte et dans la médecine ayurvédique). Dans les extraits de cette plante on retrouve notamment de la Thymoquinone qui serait responsable de l'effet thérapeutique de cette plante. Il a en effet été observé chez des patients avec un syndrome métabolique traité avec 1,5g/jour de graines de *N. Sativa* pendant 4 semaines une amélioration de l'IMC, de la circonférence abdominale ainsi que de la glycémie à jeun. Sa co-administration avec du curcuma permet également une amélioration du profil lipidique, par exemple une augmentation des HDL-cholestérol et une diminution des triglycérides¹⁵⁴.

- La levure de riz rouge est un champignon microscopique, le *Monascus purpureus*, provenant d'un riz fermenté. On retrouve dans ce produit des monacolines et parmi celles-ci, la première statine mise sur le marché, la lovastatine¹⁵⁵. De nombreuses études ont été réalisées sur ce produit pour des durées de traitement allant de 4 semaines jusqu'à 4,5 ans. Ces articles ont montré une amélioration des conditions des patients atteints d'un syndrome métabolique avec une diminution de la mortalité, de la glycémie à jeun, de l'hémoglobine glyquée, de l'insulinorésistance, du cholestérol, des triglycérides, des LDL ainsi que de la pression artérielle. A l'inverse il a également été observé une augmentation des HDL-C¹⁵⁵.

Cependant, contrairement à ce que laisse penser certaines études ce produit n'est pas sans risque. Il a en effet été montré via la pharmacovigilance qu'il présente un profil de sécurité similaire à celui des statines avec notamment des signalements de myopathies et d'atteintes hépatiques¹⁵⁶.

Certains compléments alimentaires peuvent être recommandés afin de palier des carences nutritionnelles pouvant atteindre les fonctions métaboliques.

Cela peut par exemple être des oligoéléments comme le zinc¹⁵⁷. Le Zinc est un cation présent dans de nombreux aliments¹⁵⁸ comme les huîtres du pacifique (17-33 mg pour 100g), dans le foie de veau (11-12mg pour 100g) ou encore dans les légumineuses (2-3mg pour 250 mL). Il est recommandé pour une femme enceinte ou un homme un apport de 11mg par jour et 8mg pour les femmes sans dépasser la dose maximale quotidienne de 40mg¹⁵⁹. Le zinc serait intéressant pour le syndrome métabolique grâce à ses nombreux effets. Il permet, par exemple, de diminuer l'insulinosensibilité via une action anti-inflammatoire en inhibant la voie Nf- κ B ou en augmentant la translocation des transporteurs GLUT-4. Il permet également de diminuer la pression artérielle grâce à son action anti-oxydante en augmentant le NO. Le Zinc a une activité inhibitrice sur la lipase hormono-sensible permettant de lutter contre la dyslipidémie, enfin il permet de lutter contre l'obésité en stimulant la différenciation adipogénique¹⁵⁷.

Ces données sont cependant à prendre avec précaution. Plusieurs essais cliniques ont été menés chez des patients atteints d'un syndrome métabolique auxquels une supplémentation en zinc était donnée, de 29 à 50 mg par jour. Les résultats des essais cliniques divergent encore sur le bénéfice du zinc sur le syndrome métabolique, 40% ne montrent pas d'effet bénéfique et 60% ont à l'inverse montré une amélioration des profils glycémiques et lipidiques¹⁵⁷.

Des vitamines peuvent également être recommandées comme par exemple la vitamine D¹⁶⁰ que l'on retrouve notamment dans l'huile de foie de morue, ou qui est synthétisée à partir du cholestérol suite à une exposition aux UV. Il a en effet été observé qu'une faible concentration en vitamine D (les normes sont de 30 à 45 ng/mL)¹⁶¹ était associée à une augmentation des symptômes du syndrome métabolique. Chez ces mêmes patients, lors

d'une supplémentation en vitamine D, il était observé une amélioration des différents symptômes comme les troubles lipidiques, l'insulinorésistance, l'hyperglycémie, l'obésité ainsi que l'hypertension¹⁶⁰. Cependant, comme pour les produits vu précédemment, toutes les études ne sont pas unanimes, certaines études ne montrant pas de différence par rapport à un placebo¹⁶².

De nombreux activateurs naturels de l'AMPK sont également retrouvés sur le marché, par exemple des extraits de l'Armoise à balais (*Artemisia scoparia*), plante médicinale chinoise et activateur spécifique de la sous-unité $\alpha 1$ de l'AMPK¹⁶³. Cette plante a été testée chez des souris nourries avec un régime enrichi et traitées avec des extraits de la plante pendant 4 semaines¹⁶⁴. Il a été observé une augmentation de l'insulinosensibilité ainsi qu'une réduction de la présence de gouttelettes lipidiques au niveau hépatique avec une activation de l'AMPK. Cependant même si cette plante a montré sur des souris des effets protecteurs au niveau hépatique et est utilisée dans la médecine traditionnelle, les recherches cliniques visant à démontrer son efficacité contre le syndrome métabolique restent encore limitées.

Les produits riches en resveratrol comme les raisins ou les mûres sont activateurs de l'AMPK. Les essais cliniques effectués sur le resvératrol ont permis de montrer des améliorations du profil lipidique chez les patients atteints de syndrome métabolique à des doses de 1000mg de resvératrol par jour. Ces effets sont cependant difficilement applicables en modifiant son alimentation, les raisins secs pouvant contenir de 1,9mg/Kg à 486 mg/Kg¹⁶⁵ selon l'espèce et le vin dont la teneur maximum est de $5,4 \pm 1,2$ mg/L pour un pinot noir¹⁶⁶.

Pour atteindre les effets observés lors d'essais cliniques il faudrait donc au minimum 2,06 Kg de raisin sec ou 185,19 L de pinot noir.

Le pharmacien joue un rôle important dans la prise en charge du syndrome métabolique par de l'information et des conseils hygiéno diététiques. De nombreux compléments alimentaires ont montré des effets bénéfiques contre le syndrome métabolique mais les études restent cependant contradictoires.

X. Conclusion

Nous avons pu voir que le syndrome métabolique est une pathologie multifactorielle en expansion avec une augmentation importante de sa prévalence ces dernières années. Cette pathologie manque actuellement d'option thérapeutique et entraîne des conséquences importantes au niveau de la santé publique mais également au niveau économique avec une hausse des coûts de soins.

Afin de pallier ce manque de thérapie l'AMPK semble être une cible prometteuse. Tout d'abord car elle est diminuée chez les patients atteints d'un syndrome métabolique, la restauration de son activité permet ainsi de revenir à un niveau proche de celui des patients sains. De plus, son activation permet d'agir sur un nombre important de voies impliquées dans les métabolismes lipidique, glucidique et protéique permettant un effet bénéfique sur les nombreux composants du syndrome métabolique.

Avec cette recherche active de nombreuses molécules ont été découvertes et testées, cependant un certain nombre ont pu présenter des inconvénients allant d'une mauvaise pharmacocinétique à une induction importante d'effets indésirables graves. Malgré cela, quelques nouvelles molécules ont été isolées et avancent dans les essais cliniques pour, dans le futur, permettre potentiellement de valider l'AMPK comme nouvelle cible.

XI. Bibliographie

1. *History of Metabolic Syndrome* (2009, December 3) News-Medicalnet. <https://www.news-medical.net/health/History-of-Metabolic-Syndrome.aspx>
2. Zoom sur le syndrome métabolique (2016, October 8) FFC. <https://fedecardio.org/je-m-informe/zoom-sur-le-syndrome-metabolique/>
3. Junquero D, Rival Y, (2005) Syndrome métabolique : quelle définition pour quel(s) traitement(s) ? *Médecine/Sciences*21:1045–1053. doi: 10.1051/medsci/200521121045
4. Thomas G, N, Ho S,-Y, Janus E, D, Lam K, S, L, Hedley A, J, Lam T, H, Hong Kong Cardiovascular Risk Factor Prevalence Study Steering Committee (2005) The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) prevalence of the metabolic syndrome in a Chinese population *Diabetes Res. Clin. Pract.*67:251–257. doi: 10.1016/j.diabres.2004.07.022
5. *Constantes biologiques adultes_2009.pdf* (n.d.-e). Retrieved 7 February 2023, from http://www.cnci.univ-paris5.fr/pharmacie/Constantes_biologiques_adultes_2009.pdf
6. Desroches S, Lamarche B, (2007) The evolving definitions and increasing prevalence of the metabolic syndrome *Appl. Physiol. Nutr. Metab. Physiol. Appl. Nutr. Metab.*32:23–32. doi: 10.1139/h06-095
7. Al-Hamad D, Raman V, (2017) Metabolic syndrome in children and adolescents *Transl. Pediatr.*6:397–407. doi: 10.21037/tp.2017.10.02
8. Noubiap J, J, Nansseu J, R, Lontchi-Yimagou E, Nkeck J, R, Nyaga U, F, Ngouo A, T, Tounouga D, N, Tianyi F,-L, Foka A, J, Ndoadoumgue A, L, Bigna J, J, (2022) Geographic distribution of metabolic syndrome and its components in the general adult population: A meta-analysis of global data from 28 million individuals *Diabetes Res. Clin. Pract.*188:109924. doi: 10.1016/j.diabres.2022.109924
9. Dallongeville J, (2004) Épidémiologie du syndrome métabolique en France - Epidemiology of the metabolic syndrome in France *MISE AU POINT*.
10. *Metabolic Syndrome* (2021, August 8). <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/metabolic-syndrome>
11. *Syndrome métabolique - Troubles nutritionnels* (n.d.-k) Édition Prof. Man. MSD. Retrieved 15 July 2023, from <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-nutritionnels/ob%C3%A9sité-et-syndrome-m%C3%A9tabolique/syndrome->

m%C3%A9tabolique

12. *Overweight & Obesity Statistics - NIDDK* (n.d.-l) Natl. Inst. Diabetes Dig. Kidney Dis. Retrieved 16 August 2023, from <https://www.niddk.nih.gov/health-information/health-statistics/overweight-obesity>
13. Arenillas J, F, Moro M, A, Dávalos A, (2007) The Metabolic Syndrome and Stroke *Stroke*38:2196–2203. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.480004
14. Maoujoud O, Ahid S, Asseraji M, Bahadi A, Aatif T, Zajari Y, Oualim Z, (2011) Prevalence of metabolic syndrome in chronic haemodialysis patients in Morocco *East. Mediterr. Health J.*17:56–61. doi: 10.26719/2011.17.1.56
15. <https://www.facebook.com/inserm.fr> (n.d.-o) *Pour s'éviter un bide - C'est quoi le syndrome métabolique ?* · Inserm, *La science pour la santé* Inserm. Retrieved 12 July 2023, from <https://www.inserm.fr/c-est-quoi/pour-seviter-un-bide-cest-quoi-le-syndrome-metabolique/>
16. Lee D, Y, Lee T, S, (2020) Associations between metabolic syndrome and gynecologic cancer *Obstet. Gynecol. Sci.*63:215–224. doi: 10.5468/ogs.2020.63.3.215
17. Yalcin G, (n.d.-q) *Metabolic Syndrome and Neurodegenerative Diseases*. doi: 10.23937/2469-5858/1510042
18. Curtis L, H, Hammill B, G, Bethel M, A, Anstrom K, J, Gottdiener J, S, Schulman K, A, (2007) Costs of the metabolic syndrome in elderly individuals: findings from the Cardiovascular Health Study *Diabetes Care*30:2553–2558. doi: 10.2337/dc07-0460
19. Junquero D, Rival Y, (2005) Syndrome métabolique : quelle définition pour quel(s) traitement(s) ? *médecine/sciences*21:Article 12. doi: 10.1051/medsci/200521121045
20. Clair C, Cornuz J, Berlin I, (2011) Tabagisme, obésité et diabète : une interaction cliniquement importante *Rev Med Suisse*319:2338–2342.
21. Melore C, (2020, September 5) *Even half a glass of alcohol increases risk of obesity, study shows* Study Finds. <https://studyfinds.org/half-glass-alcohol-increases-risk-of-obesity/>
22. *Zoom sur le syndrome métabolique - FFC* (n.d.-v). Retrieved 10 January 2023, from <https://www.fedecardio.org/je-m-informe/zoom-sur-le-syndrome-metabolique/>
23. à 12h18 P, S, V, L, 22 juin 2022 (2022, June 22) *Attention à ne pas manger trop de fruits cet été* leparisien.fr. <https://www.leparisien.fr/bien-manger/attention-a-ne-pas-manger-trop-de-fruits-cest-ete-22-06-2022-PDVZRCPTCVFGLFD2GFG5KJBGBA.php>
24. Costil V, Létard J,-C, Guérineau Y, Jégo A,-S, Canard J,-M, Faure P, Devulder F, Tarrerias A,-

L, Pingannaud M,-P, (n.d.-x) *Conseils alimentaires pour prévenir les risques cardiovasculaires et les troubles lipidiques (cholestérol, triglycérides)*.

25. *Rimonabant : substance active à effet thérapeutique* (n.d.-y) VIDAL. Retrieved 13 August 2023, from <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/rimonabant-22836.html>

26. *Acomplia : la fin d'une pilule contre l'obésité - Science Actualités.fr* (n.d.-z). Retrieved 25 January 2024, from <https://www.cite-sciences.fr/archives/science-actualites/home/webhost.cite-sciences.fr/fr/science-actualites/actualite-as/wl/1248100234876/acomplia-la-fin-d-une-pilule-contre-l-obesite/index.html>

27. *Bupropion : substance active à effet thérapeutique - VIDAL* (n.d.-aa). Retrieved 13 August 2023, from <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/bupropion-21787.html>

28. *Naltrexone : substance active à effet thérapeutique* (n.d.-ab) VIDAL. Retrieved 13 August 2023, from <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/naltrexone-15266.html>

29. *Bupropione + naltrexone (Mysimba®) - un médicament à écarter des soins* (n.d.-ac). Retrieved 26 September 2023, from <https://www.prescrire.org/Fr/202/1836/55949/0/PositionDetails.aspx>

30. Favereau E, (n.d.-ad) *Laboratoires Servier, anatomie d'un système* Libération. Retrieved 26 September 2023, from https://www.liberation.fr/france/2019/09/20/laboratoires-servier-anatomie-d-un-systeme_1752695/

31. *XENICAL (orlistat)* (n.d.-ae) Haute Aut. Santé. Retrieved 26 September 2023, from https://www.has-sante.fr/jcms/c_443495/fr/xenical-orlistat

32. Dummy C, (n.d.-af) *Le sémaglutide dans l'obésité, en dehors du diabète* CBIP. Retrieved 13 August 2023, from <https://www.cbip.be/fr/le-semaglutide-dans-l-obesite-en-dehors-du-diabete/>

33. *Snapshot* (n.d.-ag). Retrieved 31 December 2023, from https://www.has-sante.fr/jcms/p_3398698/fr/wegovy-semaglutide-obesite#videotoc_1_1

34. *WEGOVY (sémaglutide) - Obésité* (n.d.-ah) Haute Aut. Santé. Retrieved 31 December 2023, from https://www.has-sante.fr/jcms/p_3465412/fr/wegovy-semaglutide-obesite

35. Steinberg G, R, Kemp B, E, (2009) AMPK in Health and Disease *Physiol. Rev.*89:1025–1078. doi: 10.1152/physrev.00011.2008

36. Olivier S, Foretz M, Viollet B, (2018) Promise and challenges for direct small molecule AMPK activators *Biochem. Pharmacol.*153:147–158. doi: 10.1016/j.bcp.2018.01.049

37. Eom J,-W, Lee J,-M, Koh J,-Y, Kim Y,-H, (2016) AMP-activated protein kinase contributes to

- zinc-induced neuronal death via activation by LKB1 and induction of Bim in mouse cortical cultures *Mol. Brain*9:14. doi: 10.1186/s13041-016-0194-6
38. Hardie D, G, Schaffer B, E, Brunet A, (2016) AMPK: an energy-sensing pathway with multiple inputs and outputs *Trends Cell Biol.*26:190–201. doi: 10.1016/j.tcb.2015.10.013
39. Dagon Y, Hur E, Zheng B, Wellenstein K, Cantley L, C, Kahn B, B, (2012) p70S6 Kinase Phosphorylates AMPK on Serine 491 to Mediate Leptin's Effect on Food Intake *Cell Metab.*16:104–112. doi: 10.1016/j.cmet.2012.05.010
40. Gu X, Bridges M, D, Yan Y, de Waal P, W, Zhou X, E, Suino-Powell K, M, Xu H, E, Hubbell W, L, Melcher K, (2018) Conformational heterogeneity of the allosteric drug and metabolite (ADaM) site in AMP-activated protein kinase (AMPK) *J. Biol. Chem.*293:16994–17007. doi: 10.1074/jbc.RA118.004101
41. Sanz P, Rubio T, Garcia-Gimeno M, A, (2013) AMPK β subunits: more than just a scaffold in the formation of AMPK complex *FEBS J.*280:3723–3733. doi: 10.1111/febs.12364
42. Kim J, Yang G, Kim Y, Kim J, Ha J, (2016) AMPK activators: mechanisms of action and physiological activities *Exp. Mol. Med.*48:Article 4. doi: 10.1038/emm.2016.16
43. Ruderman N, B, Carling D, Prentki M, Cacicedo J, M, (2013) AMPK, insulin resistance, and the metabolic syndrome *J. Clin. Invest.*123:2764–2772. doi: 10.1172/JCI67227
44. Yan Y, Zhou X, E, Xu H, E, Melcher K, (2018) Structure and Physiological Regulation of AMPK *Int. J. Mol. Sci.*19:3534. doi: 10.3390/ijms19113534
45. Birk J, B, Wojtaszewski J, F, P, (2006) Predominant $\alpha 2/\beta 2/\gamma 3$ AMPK activation during exercise in human skeletal muscle *J. Physiol.*577:1021–1032. doi: 10.1113/jphysiol.2006.120972
46. Ovens A, J, Scott J, W, Langendorf C, G, Kemp B, E, Oakhill J, S, Smiles W, J, (2021) Post-Translational Modifications of the Energy Guardian AMP-Activated Protein Kinase *Int. J. Mol. Sci.*22:1229. doi: 10.3390/ijms22031229
47. Hardie D, G, Alessi D, R, (2013) LKB1 and AMPK and the cancer-metabolism link - ten years after *BMC Biol.*11:36. doi: 10.1186/1741-7007-11-36
48. Neumann D, (2018) Is TAK1 a Direct Upstream Kinase of AMPK? *Int. J. Mol. Sci.*19:2412. doi: 10.3390/ijms19082412
49. Gowans G, J, Hawley S, A, Ross F, A, Hardie D, G, (2013) AMP is a true physiological regulator of AMP-activated protein kinase by both allosteric activation and enhancing net phosphorylation *Cell Metab.*18:556–566. doi: 10.1016/j.cmet.2013.08.019

50. Jeon S,-M, (2016) Regulation and function of AMPK in physiology and diseases *Exp. Mol. Med.*48:e245–e245. doi: 10.1038/emm.2016.81
51. McBride A, Ghilagaber S, Nikolaev A, Hardie D, G, (2009) The Glycogen-Binding Domain on the AMPK β Subunit Allows the Kinase to Act as a Glycogen Sensor *Cell Metab.*9:23–34. doi: 10.1016/j.cmet.2008.11.008
52. Inui A, Asakawa A, Bowers C, Y, Mantovani G, Laviano A, Meguid M, M, Fujimiya M, (2004) Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.*18:439–456. doi: 10.1096/fj.03-0641rev
53. Andrews Z, B, (2011) Central mechanisms involved in the orexigenic actions of ghrelin *Peptides*32:2248–2255. doi: 10.1016/j.peptides.2011.05.014
54. Ido Y, Duranton A, Lan F, Weikel K, A, Breton L, Ruderman N, B, (2015) Resveratrol prevents oxidative stress-induced senescence and proliferative dysfunction by activating the AMPK-FOXO3 cascade in cultured primary human keratinocytes *PLoS One*10:e0115341. doi: 10.1371/journal.pone.0115341
55. Hardie D, G, (2014) AMP-activated protein kinase: a key regulator of energy balance with many roles in human disease *J. Intern. Med.*276:543–559. doi: 10.1111/joim.12268
56. Garcia D, Shaw R, J, (2017) AMPK: Mechanisms of Cellular Energy Sensing and Restoration of Metabolic Balance *Mol. Cell*66:789–800. doi: 10.1016/j.molcel.2017.05.032
57. Andersson U, Filipsson K, Abbott C, R, Woods A, Smith K, Bloom S, R, Carling D, Small C, J, (2004) AMP-activated protein kinase plays a role in the control of food intake *J. Biol. Chem.*279:12005–12008. doi: 10.1074/jbc.C300557200
58. Jeon S,-M, (2016) Regulation and function of AMPK in physiology and diseases *Exp. Mol. Med.*48:e245. doi: 10.1038/emm.2016.81
59. Stancu A, L, (n.d.-bg) AMPK activation can delay aging *Discoveries*3:e53. doi: 10.15190/d.2015.45
60. Mohammed I, Hollenberg M, D, Ding H, Triggle C, R, (2021) A Critical Review of the Evidence That Metformin Is a Putative Anti-Aging Drug That Enhances Healthspan and Extends Lifespan *Front. Endocrinol.*12:718942. doi: 10.3389/fendo.2021.718942
61. Monternier P,-A, Parasar P, Theurey P, Dagorn P, G, Kaur N, Nagaraja T, N, Fouqueray P, Bolze S, Moller D, E, Singh J, Hallakou-Bozec S, (2022) Beneficial Effects of the Direct AMP-Kinase Activator PXL770 in In Vitro and In Vivo Models of X-Linked Adrenoleukodystrophy *J. Pharmacol. Exp. Ther.*382:208–222. doi: 10.1124/jpet.122.001208

62. Višnjić D, Lalić H, Dembitz V, Tomić B, Smoljo T, (2021) AICAr, a Widely Used AMPK Activator with Important AMPK-Independent Effects: A Systematic Review *Cells*10:1095. doi: 10.3390/cells10051095
63. Madiraju A, K, Erion D, M, Rahimi Y, Zhang X,-M, Braddock D, T, Albright R, A, Prigarro B, J, Wood J, L, Bhanot S, MacDonald M, J, Jurczak M, J, Camporez J,-P, Lee H,-Y, Cline G, W, Samuel V, T, Kibbey R, G, Shulman G, I, (2014) Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase *Nature*510:Article 7506. doi: 10.1038/nature13270
64. SU 6656 (CAS 330161-87-0) (n.d.-bl) Wwww.Rndsystems.Com. Retrieved 8 September 2023, from https://www.rndsystems.com/products/su-6656_6475
65. Ghaben A, L, Scherer P, E, (2019) Adipogenesis and metabolic health *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*20:Article 4. doi: 10.1038/s41580-018-0093-z
66. Lenz M, Arts I, C, W, Peeters R, L, M, de Kok T, M, Ertaylan G, (2020) Adipose tissue in health and disease through the lens of its building blocks *Sci. Rep.*10:Article 1. doi: 10.1038/s41598-020-67177-1
67. Nguyen H, P, Lin F, Yi D, Xie Y, Dinh J, Xue P, Sul H, S, (2021) Aging-dependent regulatory cells emerge in subcutaneous fat to inhibit adipogenesis *Dev. Cell*56:1437-1451.e3. doi: 10.1016/j.devcel.2021.03.026
68. Chang E, Varghese M, Singer K, (2018) Gender and Sex Differences in Adipose Tissue *Curr. Diab. Rep.*18:69. doi: 10.1007/s11892-018-1031-3
69. Cedikova M, Kripnerová M, Dvorakova J, Pitule P, Grundmanova M, Babuska V, Mullerova D, Kuncova J, (2016) Mitochondria in White, Brown, and Beige Adipocytes *Stem Cells Int.*2016:1–11. doi: 10.1155/2016/6067349
70. Yang A, Mottillo E, P, (2020) Adipocyte lipolysis: from molecular mechanisms of regulation to disease and therapeutics *Biochem. J.*477:985–1008. doi: 10.1042/BCJ20190468
71. Mayeuf-Louchart A, Duez H, (2020) Du glycogène à la gouttelette lipidique - Une intime connexion dans l'adipocyte brun *médecine/sciences*36:Article 6–7. doi: 10.1051/medsci/2020102
72. Silva G, da N, Amato A, A, (2022) Thermogenic adipose tissue aging: Mechanisms and implications *Front. Cell Dev. Biol.*10:955612. doi: 10.3389/fcell.2022.955612
73. Sakurai T, Ogasawara J, Kizaki T, Sato S, Ishibashi Y, Takahashi M, Kobayashi O, Oh-Ishi S, Nagasawa J, Takahashi K, Ishida H, Izawa T, Ohno H, (2013) The effects of exercise training on

- obesity-induced dysregulated expression of adipokines in white adipose tissue *Int. J. Endocrinol.*2013:801743. doi: 10.1155/2013/801743
74. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R, (2013) Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ *Arch. Med. Sci. AMS9*:191–200. doi: 10.5114/aoms.2013.33181
75. Fasshauer M, Blüher M, (2015) Adipokines in health and disease *Trends Pharmacol. Sci.*36:461–470. doi: 10.1016/j.tips.2015.04.014
76. Cinti S, (2018) Pink Adipocytes *Trends Endocrinol. Metab. TEM29*:651–666. doi: 10.1016/j.tem.2018.05.007
77. Giordano A, Smorlesi A, Frontini A, Barbatelli G, Cinti S, (2014) White, brown and pink adipocytes: the extraordinary plasticity of the adipose organ *Eur. J. Endocrinol.*170:R159-171. doi: 10.1530/EJE-13-0945
78. Attané C, Estève D, Chaoui K, Iacovoni J, Corre J, Moutahir M, Valet P, Schiltz O, Reina N, Muller C, (2019) *Yellow adipocytes comprise a new adipocyte sub-type present in human bone marrow* (p. 641886) bioRxiv. doi: 10.1101/641886
79. Cristancho A, G, Lazar M, A, (2011) Forming functional fat: a growing understanding of adipocyte differentiation *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*12:722–734. doi: 10.1038/nrm3198
80. Grundy S, M, (2015) Adipose tissue and metabolic syndrome: too much, too little or neither *Eur. J. Clin. Invest.*45:1209–1217. doi: 10.1111/eci.12519
81. Sörhede Winzell M, Magnusson C, Ahrén B, (2005) The apj receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, apelin, inhibits insulin secretion in mice *Regul. Pept.*131:12–17. doi: 10.1016/j.regpep.2005.05.004
82. Laurent V, Nieto L, Valet P, Muller C, (2014) [Adipose tissue and cancer: a high risk tandem] *Med. Sci. MS30*:398–404. doi: 10.1051/medsci/20143004013
83. Caër C, (2016) *Inflammation du tissu adipeux au cours de l'obésité humaine: implication des lymphocytes Th17.*
84. García-Prieto C, F, Gil-Ortega M, Vega-Martín E, Ramiro-Cortijo D, Martín-Ramos M, Bordiú E, Sanchez-Pernaute A, Torres A, Aránguez I, Fernández-Alfonso M, Rubio M, A, Somoza B, (2019) Beneficial Effect of Bariatric Surgery on Abnormal MMP-9 and AMPK Activities: Potential Markers of Obesity-Related CV Risk *Front. Physiol.*10:. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2019.00553>
85. Reggio S, (n.d.-cg) *La membrane basale du tissu adipeux: son remodelage au cours de l'obésité et sa relation avec l'insulino-résistance.*

86. Pai J, K, Pischon T, Ma J, Manson J, E, Hankinson S, E, Joshipura K, Curhan G, C, Rifai N, Cannuscio C, C, Stampfer M, J, Rimm E, B, (2004) Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women *N. Engl. J. Med.*351:2599–2610. doi: 10.1056/NEJMoa040967
87. Aronson D, Bartha P, Zinder O, Kerner A, Markiewicz W, Avizohar O, Brook G, J, Levy Y, (2004) Obesity is the major determinant of elevated C-reactive protein in subjects with the metabolic syndrome *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. J. Int. Assoc. Study Obes.*28:674–679. doi: 10.1038/sj.ijo.0802609
88. Bijland S, Mancini S, J, Salt I, P, (n.d.-cj) *THE ROLE OF AMP-ACTIVATED PROTEIN KINASE IN ADIPOSE.*
89. Daval M, Fougelle F, Ferré P, (2006) Functions of AMP-activated protein kinase in adipose tissue *J. Physiol.*574:55–62. doi: 10.1113/jphysiol.2006.111484
90. Sozio M, S, Lu C, Zeng Y, Liangpunsakul S, Crabb D, W, (2011) Activated AMPK inhibits PPAR- α and PPAR- γ transcriptional activity in hepatoma cells *Am. J. Physiol. - Gastrointest. Liver Physiol.*301:G739–G747. doi: 10.1152/ajpgi.00432.2010
91. Matsuda T, Takahashi H, Mieda Y, Shimizu S, Kawamoto T, Matsuura Y, Takai T, Suzuki E, Kanno A, Koyanagi-Kimura M, Asahara S, Bartolome A, Yokoi N, Inoue H, Ogawa W, Seino S, Kido Y, (2015) Regulation of Pancreatic β Cell Mass by Cross-Interaction between CCAAT Enhancer Binding Protein β Induced by Endoplasmic Reticulum Stress and AMP-Activated Protein Kinase Activity *PLoS ONE*10:e0130757. doi: 10.1371/journal.pone.0130757
92. Dagon Y, Avraham Y, Berry E, M, (2006) AMPK activation regulates apoptosis, adipogenesis, and lipolysis by eIF2 α in adipocytes *Biochem. Biophys. Res. Commun.*340:43–47. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.11.159
93. Mancini S, J, White A, D, Bijland S, Rutherford C, Graham D, Richter E, A, Viollet B, Touyz R, M, Palmer T, M, Salt I, P, (2017) Activation of AMP-activated protein kinase rapidly suppresses multiple pro-inflammatory pathways in adipocytes including IL-1 receptor-associated kinase-4 phosphorylation *Mol. Cell. Endocrinol.*440:44–56. doi: 10.1016/j.mce.2016.11.010
94. *Obésité : prise en charge chirurgicale chez l'adulte* (n.d.-cp) Haute Aut. Santé. Retrieved 10 September 2023, from https://www.has-sante.fr/jcms/c_765529/fr/obesite-prise-en-charge-chirurgicale-chez-l-adulte
95. *Techniques de chirurgie bariatrique | AP-HM* (n.d.-cq). Retrieved 10 September 2023, from

<http://fr.ap-hm.fr/site/cso-paca-ouest/obesite/techniques-chirurgie-bariatrique>

96. Xu X, J, Gauthier M, S, Hess D, T, Apovian C, M, Cacicedo J, M, Gokce N, Farb M, Valentine R, J, Ruderman N, B, (2012) Insulin sensitive and resistant obesity in humans: AMPK activity, oxidative stress, and depot-specific changes in gene expression in adipose tissue *J. Lipid Res.*53:792–801. doi: 10.1194/jlr.P022905
97. Steinberg G, R, Michell B, J, van Denderen B, J, W, Watt M, J, Carey A, L, Fam B, C, Andrikopoulos S, Proietto J, Görgün C, Z, Carling D, Hotamisligil G, S, Febbraio M, A, Kay T, W, Kemp B, E, (2006) Tumor necrosis factor α -induced skeletal muscle insulin resistance involves suppression of AMP-kinase signaling *Cell Metab.*4:465–474. doi: 10.1016/j.cmet.2006.11.005
98. Cara G, (2023, February 20) Obésité et surpoids : près d'un Français sur deux concerné. État des lieux, prévention et solutions thérapeutiques *Salle Presse Inserm*. <https://presse.inserm.fr/obesite-et-surpoids-pres-dun-francais-sur-deux-concerne-etat-des-lieux-prevention-et-solutions-therapeutiques/66542/>
99. Duncan R, E, Ahmadian M, Jaworski K, Sarkadi-Nagy E, Sul H, S, (2007) Regulation of Lipolysis in Adipocytes *Annu. Rev. Nutr.*27:79–101. doi: 10.1146/annurev.nutr.27.061406.093734
100. Wu L, Zhang L, Li B, Jiang H, Duan Y, Xie Z, Shuai L, Li J, Li J, (2018) AMP-Activated Protein Kinase (AMPK) Regulates Energy Metabolism through Modulating Thermogenesis in Adipose Tissue *Front. Physiol.*9:122. doi: 10.3389/fphys.2018.00122
101. Zuriaga M, A, Fuster J, J, Gokce N, Walsh K, (2017) Humans and Mice Display Opposing Patterns of 'Browning' Gene Expression in Visceral and Subcutaneous White Adipose Tissue Depots *Front. Cardiovasc. Med.*4:27. doi: 10.3389/fcvm.2017.00027
102. García-Prieto C, F, Gil-Ortega M, Aránguez I, Ortiz-Besoain M, Somoza B, Fernández-Alfonso M, S, (2015) Vascular AMPK as an attractive target in the treatment of vascular complications of obesity *Vascul. Pharmacol.*67–69:10–20. doi: 10.1016/j.vph.2015.02.017
103. Zhang Y, Lee T, S, Kolb E, M, Sun K, Lu X, Sladek F, M, Kassab G, S, Garland T, Shyy J, Y, J, (2006) AMP-activated protein kinase is involved in endothelial NO synthase activation in response to shear stress *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*26:1281–1287. doi: 10.1161/01.ATV.0000221230.08596.98
104. Cheng P, W, Lee H, C, Lu P, J, Chen H, H, Lai C, C, Sun G, C, Yeh T, C, Hsiao M, Lin Y, T, Liu C, P, Tseng C, J, (2016) Resveratrol Inhibition of Rac1-Derived Reactive Oxygen Species by AMPK Decreases Blood Pressure in a Fructose-Induced Rat Model of Hypertension *Sci.*

Rep.6:Article 1. doi: 10.1038/srep25342

105. Wang S, Zhang M, Liang B, Xu J, Xie Z, Liu C, Viollet B, Yan D, Zou M,-H, (2010) AMPK α 2 deletion causes aberrant expression and activation of NAD(P)H oxidase and consequent endothelial dysfunction in vivo: role of 26S proteasomes *Circ. Res.*106:1117–1128. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.212530

106. Greig F, H, Ewart M,-A, McNaughton E, Cooney J, Spickett C, M, Kennedy S, (2015) The hypotensive effect of acute and chronic AMP-activated protein kinase activation in normal and hyperlipidemic mice *Vascul. Pharmacol.*74:93–102. doi: 10.1016/j.vph.2015.07.010

107. Frank R, C, Min J, Abdelghany M, Paniagua S, Bhattacharya R, Bhambhani V, Pomerantsev E, Ho J, E, (2020) Obesity Is Associated With Pulmonary Hypertension and Modifies Outcomes *J. Am. Heart Assoc.*9:e014195. doi: 10.1161/JAHA.119.014195

108. Moral-Sanz J, Lewis S, A, MacMillan S, Meloni M, McClafferty H, Viollet B, Foretz M, Del-Pozo J, Mark Evans A, (2022) AMPK deficiency in smooth muscles causes persistent pulmonary hypertension of the new-born and premature death *Nat. Commun.*13:5034. doi: 10.1038/s41467-022-32568-7

109. Zhao Q, Song P, Zou M,-H, (2021) AMPK and Pulmonary Hypertension: Crossroads Between Vasoconstriction and Vascular Remodeling *Front. Cell Dev. Biol.*9:691585. doi: 10.3389/fcell.2021.691585

110. Dean A, Nilsen M, Loughlin L, Salt I, P, MacLean M, R, (2016) Metformin Reverses Development of Pulmonary Hypertension via Aromatase Inhibition *Hypertens. Dallas Tex* 197968:446–454. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07353

111. Long Y, C, Zierath J, R, (2006) AMP-activated protein kinase signaling in metabolic regulation *J. Clin. Invest.*116:1776–1783. doi: 10.1172/JCI29044

112. Fu A, Eberhard C, E, Sreaton R, A, (2013) Role of AMPK in pancreatic beta cell function *Mol. Cell. Endocrinol.*366:127–134. doi: 10.1016/j.mce.2012.06.020

113. Thorn S, L, Gollob M, H, Harper M,-E, Beanlands R, S, deKemp R, A, DaSilva J, N, (2013) Chronic AMPK activity dysregulation produces myocardial insulin resistance in the human Arg302Gln-PRKAG2 glycogen storage disease mouse model *EJNMMI Res.*3:48. doi: 10.1186/2191-219X-3-48

114. Jakobsen S, N, Hardie D, G, Morrice N, Tornqvist H, E, (2001) 5'-AMP-activated protein kinase phosphorylates IRS-1 on Ser-789 in mouse C2C12 myotubes in response to 5-aminoimidazole-4-carboxamide riboside *J. Biol. Chem.*276:46912–46916. doi:

10.1074/jbc.C100483200

115. Yang Z, Wang X, He Y, Qi L, Yu L, Xue B, Shi H, (2012) The full capacity of AICAR to reduce obesity-induced inflammation and insulin resistance requires myeloid SIRT1 *PLoS One*7:e49935. doi: 10.1371/journal.pone.0049935

116. Lecerf J,-M, (2020) Hypertriglycémies, démarche clinique et thérapeutique *Prat. En Nutr.*16:42–46. doi: 10.1016/j.pranut.2020.06.010

117. von Loeffelholz C, Coldewey S, M, Birkenfeld A, L, (2021) A Narrative Review on the Role of AMPK on De Novo Lipogenesis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Evidence from Human Studies *Cells*10:1822. doi: 10.3390/cells10071822

118. Boudaba N, Marion A, Huet C, Pierre R, Viollet B, Foretz M, (2018) AMPK Re-Activation Suppresses Hepatic Steatosis but its Downregulation Does Not Promote Fatty Liver Development *EBioMedicine*28:194–209. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.01.008

119. Jaime Villalonga A, Bale A, Smith M, Majumdar S, (2019) SAT-082 Severe Hypertriglyceridemia Associated with a PRKAA1 Gene Mutation Coding for the Alpha1-Subunit of AMPK *J. Endocr. Soc.*3:SAT-082. doi: 10.1210/js.2019-SAT-082

120. *Athérosclérose - Troubles cardiovasculaires* (n.d.-dp) Édition Prof. Man. MSD. Retrieved 27 September 2023, from <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-cardiovasculaires/art%C3%A9roscl%C3%A9rose/ath%C3%A9roscl%C3%A9rose>

121. Ma A, Wang J, Yang L, An Y, Zhu H, (2017) AMPK activation enhances the anti-atherogenic effects of high density lipoproteins in apoE^{-/-} mice *J. Lipid Res.*58:1536–1547. doi: 10.1194/jlr.M073270

122. Peng X, Li J, Wang M, Qu K, Zhu H, (2019) A novel AMPK activator improves hepatic lipid metabolism and leukocyte trafficking in experimental hepatic steatosis *J. Pharmacol. Sci.*140:153–161. doi: 10.1016/j.jphs.2019.05.008

123. Kimura T, Tomura H, Sato K, Ito M, Matsuoka I, Im D,-S, Kuwabara A, Mogi C, Itoh H, Kurose H, Murakami M, Okajima F, (2010) Mechanism and role of high density lipoprotein-induced activation of AMP-activated protein kinase in endothelial cells *J. Biol. Chem.*285:4387–4397. doi: 10.1074/jbc.M109.043869

124. Hallows K, R, Mount P, F, Pastor-Soler N, M, Power D, A, (2010) Role of the energy sensor AMP-activated protein kinase in renal physiology and disease *Am. J. Physiol. - Ren. Physiol.*298:F1067–F1077. doi: 10.1152/ajprenal.00005.2010

125. Kim Y, Park C, W, (2016) Adenosine monophosphate-activated protein kinase in diabetic

- nephropathy *Kidney Res. Clin. Pract.*35:69–77. doi: 10.1016/j.krcp.2016.02.004
126. Sharma K, Ramachandrarao S, Qiu G, Usui H, K, Zhu Y, Dunn S, R, Ouedraogo R, Hough K, McCue P, Chan L, Falkner B, Goldstein B, J, (2008) Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice *J. Clin. Invest.*118:1645–1656. doi: 10.1172/JCI32691
127. Goel S, Singh R, Singh V, Singh H, Kumari P, Chopra H, Sharma R, Nepovimova E, Valis M, Kuca K, Emran T, B, (2022) Metformin: Activation of 5' AMP-activated protein kinase and its emerging potential beyond anti-hyperglycemic action *Front. Genet.*13:1022739. doi: 10.3389/fgene.2022.1022739
128. Biotechnology S, (n.d.-dx) *OCT1 - Transporters - Solvo Biotechnology*. Retrieved 13 September 2023, from <https://www.solvobiotech.com/transporters/oct1>
129. Narkar V, A, Downes M, Yu R, T, Emblar E, Wang Y,-X, Banayo E, Mihaylova M, M, Nelson M, C, Zou Y, Juguilon H, Kang H, Shaw R, Evans R, M, (2008) AMPK and PPAR δ agonists are exercise mimetics *Cell*134:405. doi: 10.1016/j.cell.2008.06.051
130. *2023list_fr_final_12_september_2022.pdf* (n.d.-dz). Retrieved 20 July 2023, from https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2023-05/2023list_fr_final_12_september_2022.pdf
131. *Dopage : la molécule Aicar va être détectée* (2014, June 22) lejdd.fr. <https://www.lejdd.fr/Sport/Dopage-la-molecule-Aicar-va-etre-detectee-672707>
132. *document.pdf* (n.d.-eb). Retrieved 20 July 2023, from <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03934493/document>
133. Dixon R, Gourzis J, McDermott D, Fujitaki J, Dewland P, Gruber H, (1991) AICA-riboside: safety, tolerance, and pharmacokinetics of a novel adenosine-regulating agent *J. Clin. Pharmacol.*31:342–347. doi: 10.1002/j.1552-4604.1991.tb03715.x
134. Cusi K, Alkhoury N, Harrison S, A, Fouqueray P, Moller D, E, Hallakou-Bozec S, Bolze S, Grouin J,-M, Megnien S, J, Dubourg J, Ratzu V, (2021) Efficacy and safety of PXL770, a direct AMP kinase activator, for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (STAMP-NAFLD): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study *Lancet Gastroenterol. Hepatol.*6:889–902. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00300-9
135. *Poxel Announces Positive Results From Phase 2a NASH Trial With PXL770, an Oral First-in-Class Direct AMPK Activator* (2020, October 1) Poxel SA. https://www.poxelpharma.com/en_us/news-media/press-releases/detail/164/poxel-announces-positive-results-from-phase-2a-nash-trial

136. Poxel obtient la désignation de médicament orphelin de la Commission européenne pour le PXL770 et le PXL065 pour le traitement de l'adrénoleucodystrophie (n.d.-ef) *Lyonbiopôle*. Retrieved 23 March 2023, from <https://lyonbiopole.com/actualites/poxel-obtient-la-designation-de-medicament-orphelin-de-la-commission-europeenne-pour-le-pxl770-et-le-pxl065-pour-le-traitement-de-ladrenoleucodystrophie>
137. Myers R, W, Guan H,-P, Ehrhart J, Petrov A, Prahallada S, Tozzo E, Yang X, Kurtz M, M, Trujillo M, Gonzalez Trotter D, Feng D, Xu S, Eiermann G, Holahan M, A, Rubins D, Conarello S, Niu X, Souza S, C, Miller C, ... Sebat I, K, (2017) Systemic pan-AMPK activator MK-8722 improves glucose homeostasis but induces cardiac hypertrophy *Science*357:507–511. doi: 10.1126/science.aah5582
138. Yavari A, Sarma D, Sternick E, B, (2018) Human γ 2-AMPK Mutations *Methods Mol. Biol. Clifton NJ*1732:581–619. doi: 10.1007/978-1-4939-7598-3_37
139. Li W, Saud S, M, Young M, R, Chen G, Hua B, (2015) Targeting AMPK for cancer prevention and treatment *Oncotarget*6:7365–7378.
140. Lord S, R, Harris A, L, (2023) Is it still worth pursuing the repurposing of metformin as a cancer therapeutic? *Br. J. Cancer*128:958–966. doi: 10.1038/s41416-023-02204-2
141. Kasznicki J, Sliwinska A, Drzewoski J, (2014) Metformin in cancer prevention and therapy *Ann. Transl. Med.*2:57. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.06.01
142. Saito M, Saito M, Das B, C, (2019) Involvement of AMP-activated protein kinase in neuroinflammation and neurodegeneration in the adult and developing brain *Int. J. Dev. Neurosci. Off. J. Int. Soc. Dev. Neurosci.*77:48–59. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2019.01.007
143. Domise M, Sauvé F, Didier S, Caillerez R, Bégard S, Carrier S, Colin M, Marinangeli C, Buée L, Vingtdeux V, (2019) Neuronal AMP-activated protein kinase hyper-activation induces synaptic loss by an autophagy-mediated process *Cell Death Dis.*10:221. doi: 10.1038/s41419-019-1464-x
144. Gasparik V, Greney H, Schann S, Feldman J, Fellmann L, Ehrhardt J,-D, Bousquet P, (2015) Synthesis and Biological Evaluation of 2-Aryliminopyrrolidines as Selective Ligands for I1 Imidazoline Receptors: Discovery of New Sympatho-Inhibitory Hypotensive Agents with Potential Beneficial Effects in Metabolic Syndrome *J. Med. Chem.*58:878–887. doi: 10.1021/jm501456p
145. Schann S, Bruban V, Pompermayer K, Feldman J, Pfeiffer B, Renard P, Scalbert E, Bousquet P, Ehrhardt J, D, (2001) Synthesis and biological evaluation of pyrrolic isosteres of

- rilmenidine. Discovery of cis-/trans-dicyclopropylmethyl-(4,5-dimethyl-4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-yl)-amine (LNP 509), an I1 imidazoline receptor selective ligand with hypotensive activity *J. Med. Chem.*44:1588–1593. doi: 10.1021/jm001111b
146. Fellmann L, Regnault V, Greney H, Gasparik V, Muscat A, Max J,-P, Gigou L, Oréa V, Chetrite G, Pizard A, Niederhoffer N, Julien C, Lacolley P, Fève B, Bousquet P, (2013) A New Pyrroline Compound Selective for I1-Imidazoline Receptors Improves Metabolic Syndrome in Rats *J. Pharmacol. Exp. Ther.*346:370–380. doi: 10.1124/jpet.113.205328
147. Weiss M, Bouchoucha S, Aiad F, Ayme-Dietrich E, Dali-Youcef N, Bousquet P, Greney H, Niederhoffer N, (2015) Imidazoline-like drugs improve insulin sensitivity through peripheral stimulation of adiponectin and AMPK pathways in a rat model of glucose intolerance *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*309:E95-104. doi: 10.1152/ajpendo.00021.2015
148. Aubertin G, Weiss M, Traversi F, Benameur D, Choquet P, Dali-Youcef N, Pons F, Sigrist S, Greney H, Monassier L, Bousquet P, Niederhoffer N, (2019) Effects of imidazoline-like drugs on liver and adipose tissues, and their role in preventing obesity and associated cardio-metabolic disorders *Int. J. Obes.*43:Article 11. doi: 10.1038/s41366-019-0342-z
149. Weiss M, Bouchoucha S, Aiad F, Ayme-Dietrich E, Dali-Youcef N, Bousquet P, Greney H, Niederhoffer N, (2015) Imidazoline-like drugs improve insulin sensitivity through peripheral stimulation of adiponectin and AMPK pathways in a rat model of glucose intolerance *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metab.*309:E95–E104. doi: 10.1152/ajpendo.00021.2015
150. Aubertin G, Weiss M, Traversi F, Benameur D, Choquet P, Dali-Youcef N, Pons F, Sigrist S, Greney H, Monassier L, Bousquet P, Niederhoffer N, (2019) Effects of imidazoline-like drugs on liver and adipose tissues, and their role in preventing obesity and associated cardio-metabolic disorders *Int. J. Obes.*43:Article 11. doi: 10.1038/s41366-019-0342-z
151. Weiss M, Fellmann L, Regnard P, Bousquet P, Monassier L, Niederhoffer N, (2021) Protective effects of the imidazoline-like drug Inp599 in a marmoset model of obesity-induced metabolic disorders *Int. J. Obes.*45:Article 6. doi: 10.1038/s41366-021-00786-6
152. Qin B, Panickar K, S, Anderson R, A, (2010) Cinnamon: Potential Role in the Prevention of Insulin Resistance, Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes *J. Diabetes Sci. Technol.*4:685–693.
153. Anaeigoudari A, Safari H, Khazdair M, R, (2021) Effects of *Nigella sativa*, *Camellia sinensis*, and *Allium sativum* as Food Additives on Metabolic Disorders, a Literature Review *Front. Pharmacol.*12:762182. doi: 10.3389/fphar.2021.762182

154. Tavakkoli A, Mahdian V, Razavi B, M, Hosseinzadeh H, (2017) Review on Clinical Trials of Black Seed (*Nigella sativa*) and Its Active Constituent, Thymoquinone *J. Pharmacopuncture*20:179–193. doi: 10.3831/KPI.2017.20.021
155. Yuan R, Yuan Y, Wang L, Xin Q, Wang Y, Shi W, Miao Y, Leng S, X, Chen K, Cong W, and BPNMI Consortium (2022) Red Yeast Rice Preparations Reduce Mortality, Major Cardiovascular Adverse Events, and Risk Factors for Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis *Front. Pharmacol.*13:744928. doi: 10.3389/fphar.2022.744928
156. Mazzanti G, Moro P, A, Raschi E, Da Cas R, Menniti-Ippolito F, (2017) Adverse reactions to dietary supplements containing red yeast rice: assessment of cases from the Italian surveillance system *Br. J. Clin. Pharmacol.*83:894–908. doi: 10.1111/bcp.13171
157. Ruz M, Carrasco F, Rojas P, Basfi-Fer K, Hernández M, C, Pérez A, (2019) Nutritional Effects of Zinc on Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes: Mechanisms and Main Findings in Human Studies *Biol. Trace Elem. Res.*188:177–188. doi: 10.1007/s12011-018-1611-8
158. *Zinc - Les 20 meilleures sources alimentaires* (2011, December 31) <https://www.passeportsante.net/>.
https://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/PalmaresNutriments/Fiche.aspx?doc=zinc_nu
159. *Zinc - Complément alimentaire* (n.d.-fc) VIDAL. Retrieved 15 September 2023, from <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/zinc.html>
160. Melguizo-Rodríguez L, Costela-Ruiz V, J, García-Recio E, De Luna-Bertos E, Ruiz C, Illescas-Montes R, (2021) Role of Vitamin D in the Metabolic Syndrome *Nutrients*13:830. doi: 10.3390/nu13030830
161. *Vitamine D - Complément alimentaire* (n.d.-fe) VIDAL. Retrieved 23 September 2023, from <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/vitamine-d-calciferols.html>
162. Brzeziński M, Jankowska A, Słomińska-Frączek M, Metelska P, Wiśniewski P, Socha P, Szlagatys-Sidorkiewicz A, (2020) Long-Term Effects of Vitamin D Supplementation in Obese Children During Integrated Weight-Loss Programme-A Double Blind Randomized Placebo-Controlled Trial *Nutrients*12:1093. doi: 10.3390/nu12041093
163. Sharma H, Kumar S, (2017) Natural AMPK Activators: An Alternative Approach for the Treatment and Management of Metabolic Syndrome *Curr. Med. Chem.*24:1007–1047. doi: 10.2174/0929867323666160406120814
164. Wang Z, Q, Zhang X, H, Yu Y, Tipton R, C, Raskin I, Ribnicky D, Johnson W, Cefalu W, T,

(2013) *Artemisia scoparia* extract attenuates non-alcoholic fatty liver disease in diet-induced obesity mice by enhancing hepatic insulin and AMPK signaling independently of FGF21 pathway *Metabolism*.62:1239–1249. doi: 10.1016/j.metabol.2013.03.004

165. Zhao B, Hall C, A, (2008) Composition and antioxidant activity of raisin extracts obtained from various solvents *Food Chem*.108:511–518. doi: 10.1016/j.foodchem.2007.11.003

166. Stervbo U, Vang O, Bonnesen C, (2007) A review of the content of the putative chemopreventive phytoalexin resveratrol in red wine *Food Chem*.101:449–457. doi: 10.1016/j.foodchem.2006.01.047

Titre : L'AMPK comme cible contre le syndrome métabolique

Résumé : Le syndrome métabolique est une pathologie multifactorielle en constante augmentation à travers le globe. Malgré une incidence importante, son offre thérapeutique reste limitée avec des médicaments principalement anorexigènes.

Cependant depuis plusieurs années l'AMPK apparaît comme une nouvelle cible potentielle. Cette enzyme est un élément-clé de la régulation énergétique de l'organisme cependant perturbé chez des patients atteints du syndrome métabolique. Il a été observé qu'une activation exogène de cette enzyme améliorerait les fonctions détériorées chez les patients malades. On retrouve une recherche active de nouvelles molécules pouvant cibler cette enzyme.

Outre l'arrivée de nouvelles molécules, le pharmacien doit jouer un rôle important contre cette maladie avec de nombreux conseils hygiéno-diététiques ou d'autres compléments alimentaires dont les effets restent cependant limités.

Mots-clés : Syndrome métabolique, AMPK, pharmacologie, tissu adipeux

Title : AMPK as a target against metabolic syndrome

Abstract : Metabolic syndrome is a multifactorial pathology that is on the increase worldwide. Despite a significant incidence, its therapeutic options remain limited, primarily consisting of anorexigenic medications.

However, in recent years AMPK has emerged as a potential new target. This enzyme is a key element in the body's energy regulation but is disrupted in patients with metabolic syndrome. It has been observed that exogenous activation of this enzyme would improve the impaired functions in patients with this condition. There is an active search for new molecules that can target this enzyme.

In addition to the arrival of new molecules, pharmacists have an important role to play in combating this disease, offering a wide range of dietary hygiene advice and other food supplements, the effects of which, however, remain limited.

Keywords : Metabolic syndrome, AMPK, pharmacology, adipose tissue