

Rôle endocrine du tissu adipeux ; quelques notions récentes

Bernard Lévy

Institut des Vaisseaux et du Sang, PARCC Inserm U970, Inserm U965, Hôpital Lariboisière, Paris
<bernard.levy@inserm.fr>

Au cours des 15 dernières années, la vision du rôle et des fonctions biologiques des cellules du tissu adipeux a radicalement évolué. Les adipocytes « blancs » (par opposition à la graisse brune qui existe chez les mammifères chez qui elle joue un rôle dans la thermorégulation) jouent un rôle endocrine majeur, spécialement dans le cadre de l'angiogenèse et du cancer. Classiquement, le tissu adipeux blanc est un lieu de stockage énergétique très performant qui a également un rôle d'isolant thermique. Le tissu adipeux est localisé dans le tissu sous-cutané et autour de nombreux organes internes ; pour une corpulence normale, il est composé pour l'essentiel d'adipocytes adultes, mais également de pré-adipocytes fibroblastiques, de cellules endothéliales et de mastocytes. Chez l'obèse, on retrouve un nombre important de macrophages dans le tissu adipeux. La présence de macrophages infiltrant le tissu adipeux chez l'obèse souligne leur intervention dans le processus inflammatoire. Ils sont impliqués dans les interactions (cross-talk) entre adipocytes matures et pré-adipocytes et libèrent une grande part des cytokines locales ou adipokines.

La découverte de la leptine en 1994, produit du gène LEP et première de la famille des adipokines, a transformé la vision du rôle du tissu adipeux dont on a découvert de nouvelles fonctions sécrétoires endocrines. L'adiponectine est une adipokine circulante abondante très exprimée par les adipocytes ; elle a des propriétés anti-inflammatoires, augmente la sensibilité à l'insuline et améliore la fonction endothéliale ; son expression et sa concentration plasmatique sont diminuées chez l'obèse. Chez l'obèse (indice de masse corporelle > 30), le tissu adipeux représente jusqu'à 45 % du poids corporel ; c'est

donc certainement, de par sa masse, la plus importante glande endocrine. On a, depuis 1994, identifié au moins 60 facteurs distincts synthétisés par les adipocytes et classés comme adipokines. Les adipokines interviennent dans la régulation de l'appétit et de la balance énergétique, le métabolisme lipidique, la sensibilité à l'insuline et la régulation de la pression artérielle. Les adipokines jouent également un rôle pivot dans l'inflammation et l'angiogenèse et participent, plus ou moins directement, aux processus cancéreux. Les liens existant entre obésité, adipokines et maladies inflammatoires ont été très étudiés ; en particulier la relation entre hypoxie, sécrétion d'adipokines et inflammation. L'obésité est caractérisée par un état chronique d'inflammation à bas bruit objectivée par des niveaux élevés de marqueurs circulants : CRP, IL-6, haptoglobine, amyloïde sérique A, TNF-alpha,

MCP-1 et MIF. Il est intéressant de noter qu'un amaigrissement suffisant normalise les taux de tous ces marqueurs circulants.

Le tissu adipeux péri-tumoral de certaines tumeurs du sein en particulier, libère également des adipokines pro-inflammatoires. Trois grandes familles d'adipokines sont liées à l'inflammation :

- les plus précocement exprimées sont l'haptoglobine, le PAI-1 (impliqué dans l'hémostase), l'amyloïde sérique A et probablement la CRP ;

- les adipocytes synthétisent et sécrètent également TNF-alpha, IL-1b, IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1, MIF, TGFbêta, ostéopontine et chémerine ;

- de plus, l'adiponectine, le NGF, et des facteurs pro-angiogéniques comme le VEGF et des métalloprotéinases de la matrice (MMP-2, MMP-9) sont sécrétées par les adipocytes.

Le TNF-alpha joue un rôle crucial dans le tissu adipeux ; il induit une apop-

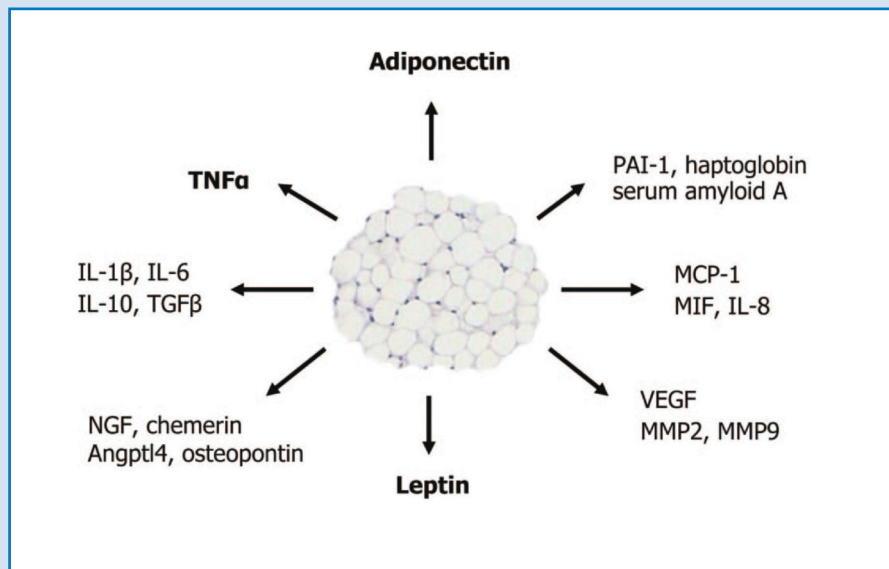


Figure. Adipokines intervenant dans l'inflammation ; en gras celles dont les effets sont pleiotropiques.

tose, a des propriétés lipolytiques, et stimule l'expression de nombreuses adipokines comme l'IL-6, le MCP-1. Le TNF-alpha est très « auto catalytique » et stimule sa propre expression dans les adipocytes humains.

Les pré-adipocytes et les macrophages présents dans le tissu adipeux de l'obèse ont également des fonctions importantes de production et de sécrétion d'adipokines (IL-1b, IL-6, IL-8, MCP-1 et TNF-alpha) ; elles ne produisent pas de leptine ni d'adiponectine, spécifiques des adipocytes matures. Les cytokines pro-inflammatoires libérées par les pré-adipocytes diminuent la réponse à l'insuline des adipocytes et inhibent leur différenciation.

Trois éléments permettent d'expliquer le lien entre obésité et inflammation, l'inflammation pourrait être une réponse au stress oxydatif, à l'activation de réticulum endoplasmique, à une hypoxie locale.

Ces trois propositions sont très certainement associées : un stress du réticulum endoplasmique et la génération de radicaux libres de l'oxygène pouvant être induits par l'hypoxie ; celle-ci est donc probablement la cause principale de l'inflammation du tissu adipeux. L'hypoxie du tissu adipeux est associée à une augmentation des taux locaux de HIF-1, de lactate et de GLUT-1, transporteur du glucose à travers la paroi cellulaire et facteur potentiel de l'augmentation du métabolisme des cellules tumorales.

L'hypothèse mécanistique la plus simple consiste à constater une distance de plus en plus grande entre les capillaires et les adipocytes au fur et à mesure que ceux-ci grossissent. La réaction inflammatoire associée à l'activation de HIF induit une angiogenèse qui, à son tour, corrigera l'hypoxie locale. Chez l'obèse, l'hypoxie est aggravée par la taille des adipocytes (150–200 μ M), plus grande que la distance de diffusion de l'oxygène.

Références

- Frühbeck G. *Methods Mol Biol* 2008 ; 456 : 1-22.
- Nakao K, et al. *J Mol Med* 2009 ; 87 : 1029-39.
- Percik R, et al. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009 ; 117 : 563-6.