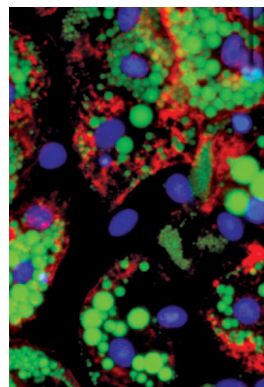


➤ Dans des conditions obésogènes, l'expansion du tissu adipeux (TA) correspond à une réponse physiologique nécessaire au stockage du surplus énergétique. Cependant, la chronicisation de l'obésité conduit à un remodelage pathologique du TA, incluant un épaississement de la matrice extracellulaire caractéristique d'un état fibrotique. Ces modifications du TA affectent localement ses fonctions endocrines et de stockage. Elles contribuent ensuite aux altérations des dialogues inter-organes. D'autres organes comme le foie et les muscles vont aussi voir leur biologie perturbée. La compréhension des mécanismes à l'origine du remodelage pathologique du TA et de ses conséquences sur les comorbidités de l'obésité permettrait de développer de nouvelles stratégies de traitement pour ces pathologies complexes. <

La fibrose du tissu adipeux

Un facteur aggravant de l'obésité

Geneviève Marcelin¹, Karine Clément^{1,2}



¹Inserm, UMRS 1166 équipe 6 NutriOmique, Sorbonne Université, institut de cardio-métabolisme et nutrition (ICAN), Hôpital Pitié-Salpêtrière, 91, boulevard de l'Hôpital, F-75013 Paris, France.

²Assistance Publique Hôpitaux de Paris, AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, service de Nutrition, 91, boulevard de l'Hôpital, F-75013 Paris, France.

g.marcelin@ican-institute.org
karine.clement@inserm.fr

minale, autour des organes internes (dépôt viscéral). Dans l'obésité, l'accumulation excessive de TA viscéral est classiquement associée à un risque accru de développer des comorbidités, comme le diabète de type 2, des atteintes cardiovasculaires et hépatiques, et certains cancers [2]. À ce jour, les mécanismes fondamentaux contrôlant la croissance dépôt-spécifique du TA restent à élucider.

Les grandes fonctions du tissu adipeux blanc

Le tissu adipeux, un lieu d'épargne de l'énergie

L'évolution des organismes pluricellulaires a conduit au développement de cellules spécialisées ou d'organes dont la fonction est de stocker l'excédent de nutriments sous la forme de lipides qui constituent une importante réserve énergétique mobilisable, double de celle fournie par les protéines et les glucides¹. Ce sont les adipocytes qui assurent le stockage de cette énergie sous la forme de triglycérides, au sein de gouttelettes présentant à leur surface des protéines régulatrices du stockage ou de la mobilisation lipidique [1] (→).

(→) Voir la Synthèse de P. Roingeard, m/s n° 5, mai 2013, page 495

Chez l'homme, le tissu adipeux (TA) s'organise en deux dépôts majeurs qui se distribuent dans les territoires sous-cutanés et dans la région intra-abdo-

L'adipocyte, une cellule sécrétrice et endocrine

Le concept définissant le TA comme étant principalement un organe de stockage a été complètement révisé après la découverte de la leptine, en 1994 [3]. La leptine, sécrétée par les adipocytes, occupe un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie énergétique, par ses effets anorexigéniques via son action principalement au niveau du système nerveux central [4]. L'adiponectine est une autre adipokine (une molécule assimilée aux cytokines produite par le tissu adipeux) que l'on retrouve abondamment dans la circulation [50] (→).

Elle exerce des effets insulino-sensibilisateurs en stimulant, notamment, l'oxydation des lipides et les réponses anti-inflammatoires des tissus périphériques [5, 6]. Le nombre d'adipokines présentant des effets systémiques, qui ont été découvertes ces dernières années, n'a fait que croître. À côté de ces médiateurs peptidiques, des métabolites lipidiques, dérivés du TA, sont également apparus importants pour le contrôle de l'homéostasie énergétique. De par cet important spectre de molécules que le TA sécrète, ce dernier exerce un rôle majeur dans le contrôle de la balance énergétique en ciblant le système nerveux central et en modulant l'activité métabolique d'autres organes périphériques.

(→) Voir la Synthèse de A. Petit-Paitel et al., page 417 de dans ce numéro

Vignette (Photo © Inserm - David Estève).

¹ 9 kcal/g pour les lipides contre 4 kcal/g pour les protéines et les glucides.

L'obésité, une accumulation anormale ou excessive de graisse

Modes d'expansion du tissu adipeux

Dans l'obésité, l'accroissement de la masse adipeuse repose sur une hypertrophie (augmentation de la taille) et une hyperplasie (augmentation du nombre) des adipocytes. Ces mécanismes sont modulés par des facteurs environnementaux et génétiques, mais les voies moléculaires favorisant l'un ou l'autre mode d'expansion demeurent largement méconnues. Différents travaux mettent en évidence le fait que l'hyperplasie adipocytaire est, d'un point de vue métabolique, plus favorable en comparaison à l'augmentation de la taille des adipocytes. En effet, les adipocytes hypertrophiés présentent plus souvent des anomalies caractéristiques d'un état nécrotique (rupture de la membrane plasmique, organelles dilatées) [7, 8]. Leur fonction est modifiée, avec notamment une lipolyse basale accrue et une augmentation de l'expression et de la sécrétion de nombreuses cytokines proinflammatoires, telles que le TNF α (*tumor necrosis factor alpha*), l'IL(interleukine)-6 ou la chimiokine MCP1 (*monocyte chemotactic protein 1*), et de protéines inflammatoires de phase aiguë, comme la sérum amyloïde A (SAA). Ces facteurs contribuent à l'altération de l'homéostasie tissulaire. Ils favorisent parfois l'apparition d'une insulino-résistance, ou son maintien [9, 10].

La génération de nouveaux adipocytes, qui sont des cellules post-mitotiques, nécessite la prolifération et la différenciation de cellules progénitrices [11]. Des études de lignage cellulaire ont révélé que le mode d'expansion du TA dépendait de sa localisation, sous-cutanée ou péri-gonadale, et également du sexe [12-14]. Chez les souris mâles adultes, soumis à un régime gras, l'expansion du TA épидidymal (c'est-à-dire péri-gonadal) se réalise par hypertrophie et hyperplasie des adipocytes. Le TA inguinal (sous-cutané) croît, pour sa part, presque exclusivement par une hypertrophie des cellules. Chez les souris femelles, l'hyperplasie des adipocytes s'effectue dans les TA inguinal et péri-gonadal, suggérant l'importance du contexte hormonal dans les modalités de stockage énergétique. Des expériences de transfert de précurseurs adipogéniques, entre dépôt viscéral et dépôt sous-cutané, ont montré que les cellules progénitrices sont fonctionnellement interchangeables. Le lignage cellulaire ne détermine donc pas une fonction dépôt-spécifique des progéniteurs. Les précurseurs adipocytaires seraient ainsi sous le contrôle du microenvironnement tissulaire [12].

Chez l'homme, le taux de renouvellement des adipocytes a pu être quantifié grâce à la mesure de carbone 14 intégré dans l'ADN génomique des adipocytes d'individus minces et obèses. La période d'essais nucléaires réalisés après la Seconde Guerre mondiale a élevé le taux de carbone 14 dans l'atmosphère contaminant les personnes nées après la guerre. Des comparaisons entre personnes nées avant et après la guerre ont ainsi pu être réalisées. Ces travaux ont mis en évidence qu'au cours de la vie, la formation de nouveaux adipocytes est surtout observée à la naissance et jusqu'à 20 ans environ. À l'âge adulte, les adipocytes présentent un taux de renouvellement d'environ 10 % par an, aussi bien chez les individus minces que chez les personnes obèses [15]. Ainsi, l'hyperplasie adipocytaire semble être un processus limité

dans le TA de l'homme adulte, malgré la présence de précurseurs adipocytaires dans ce tissu [16]. Des liens entre taille des adipocytes et insulino-sensibilité ont été mis en évidence [17]. Aussi, mieux comprendre les voies contrôlant la formation de nouveaux adipocytes (afin de limiter l'hypertrophie adipocytaire lors de la prise de masse grasse) pourrait s'avérer intéressant pour limiter les effets délétères de l'obésité.

Adipogenèse *in vivo* et sous-populations des cellules progénitrices

La différenciation adipocytaire a été abordée, notamment dans des lignées murines, par des approches *in vitro*. Il a ainsi été montré qu'elle reposait sur l'intervention successive de différents facteurs de transcription et d'hormones. Néanmoins, les mécanismes moléculaires de l'adipogenèse *in vivo* demeurent encore mystérieux. Différents travaux réalisés *ex vivo* et *in vivo* ont cependant permis d'identifier des cellules progénitrices (ou précurseurs) capables de se différencier en adipocytes matures et fonctionnels (Figure 1).

L'équipe de J. Friedman, *Laboratory of molecular genetics*, The Rockefeller university, à New York, a développé en 2008, une stratégie permettant de purifier une fraction enrichie en précurseurs adipocytaires à partir de cellules de la fraction stroma-vasculaire fraîchement isolées du TA [11]. En combinant l'utilisation d'anticorps spécifiques de marqueurs de surface de cellules souches mésenchymateuses, cette équipe a pu identifier une population ayant un potentiel adipogénique et caractérisée par l'expression de Sc1 (*stem cells antigen-1*), CD34, CD29 et PDGFR α (*platelet-derived growth factor receptor alpha*). La mesure des niveaux d'expression du marqueur CD24² par ces cellules a permis pour la première fois de distinguer deux sous-populations ayant des caractéristiques fonctionnelles différentes. Les progéniteurs exprimant CD24 présentent en effet un fort niveau de prolifération ; leur rôle est de maintenir, ou d'accroître, le nombre de progéniteurs selon les stimulus environnementaux. Les cellules qui n'expriment pas CD24 représentent la majorité des progéniteurs (plus de 90 %). Elles se caractérisent par un état de différenciation plus avancée, avec une plus forte expression des facteurs clés de transcription pro-adipogénique comme PPAR γ (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) et C/ebp α (*CCAAT-enhancer-binding protein alpha*). L'expression du facteur de transcription Zfp423 (*zinc finger protein*) caractérise également des progéniteurs

² Il s'agit, à l'origine, d'une sialoglycoprotéine exprimée par les granulocytes et les lymphocytes B qui module leur croissance et leur différenciation.

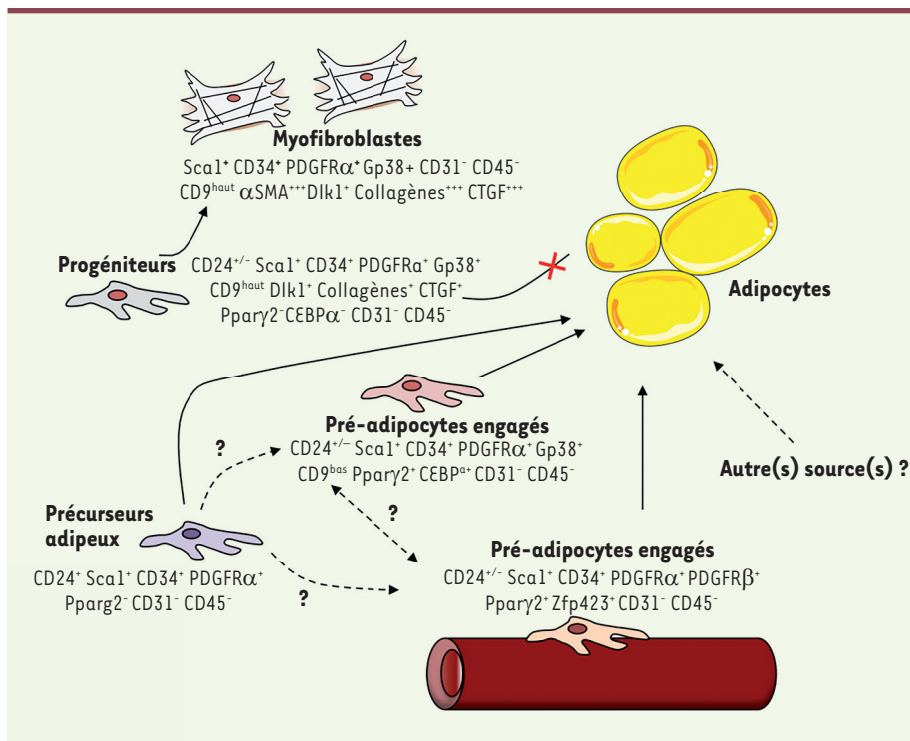


Figure 1. Différentes populations de cellules progénitrices co-existent dans le tissu adipeux. Les cellules progénitrices, souvent localisées à proximité du réseau vasculaire du tissu adipeux, constituent une population de cellules hétérogènes. Elles se distinguent par leur capacité à se différencier en adipocytes et aussi par leur degré d'avancement dans le programme de différenciation adipocytaire. L'application de la cytométrie en flux pour l'identification et l'analyse de ces cellules stromales a donné lieu à un engouement récent qui a permis l'identification de différentes populations à l'aide de marqueurs variés. Récemment, nous avons mis en évidence une sous-population, caractérisée par un niveau d'expression élevé du marqueur CD9, dont les capacités adipogéniques étaient limitées mais avec un rôle préférentiel dans la production et le

remodelage de la matrice extracellulaire. Des études sont encore nécessaires pour établir les liens existants entre ces différentes populations et comprendre les inducteurs critiques des différentes fonctions et si celles-ci, une fois acquises, sont irréversibles.

très engagés dans la différenciation adipocytaire qui sont capables de se différencier spontanément en adipocytes même en l'absence d'un milieu spécifique d'induction. Les signaux modulant l'expression de *Zfp423* et son lien avec l'induction de la prolifération des précurseurs, nécessaire à l'accroissement du nombre d'adipocytes, ne sont cependant pas connus [18, 19]. Chez l'homme, les pré-adipocytes se trouvent être enrichis au sein des populations de cellules de la fraction stromale du TA qui expriment CD34, mais elles ne présentent pas CD45 (non leucocytaire) et CD31 (non endothéliale). Des stades de différenciation plus avancés dans l'adipogenèse ont aussi pu être identifiés par l'utilisation des marqueurs CD36 et *Msc1* (*mesenchymal stem cell antigen 1*) [20, 21]. Ces données mettent en évidence une diversité importante de marqueurs de cellules progénitrices. Une hiérarchie au sein des précurseurs adipogéniques apparaît également s'organiser selon le niveau de différenciation des cellules.

Chronicité de l'obésité et remodelage pathologique du tissu adipeux

Inflammation et fibrose du tissu adipeux chez l'obèse

Au fur et à mesure que l'obésité s'aggrave et se chronicise, les dépôts de TA subissent un profond remodelage, progressant vers des altérations pathologiques. Depuis plusieurs années, l'importance d'une inflammation de bas grade systémique et tissulaire au cours de l'obésité a été mise en évidence chez l'animal et chez l'homme [22].

Son importance a été confirmée par la découverte d'une infiltration de macrophages inflammatoires dans le TA des patients obèses [23]. Chez l'animal, les macrophages, et d'autres cellules inflammatoires (en particulier des cellules lymphoïdes T), sécrètent des cytokines et des chimiokines proinflammatoires qui participent à l'apparition de la résistance à l'insuline, dans un contexte de stress nutritionnel [24] (→).

(→) Voir la Nouvelle de E. Dalmas et N. Venteclef, m/s n° 12, décembre 2015, page 1080

Chez l'homme, la cinétique des événements associant l'inflammation et la résistance à l'insuline reste encore mal connue.

La fibrose tissulaire, classiquement associée à un état inflammatoire chronique, s'installe également dans le TA. Elle est éventuellement aggravée par une hypoxie locale [25]. Dans le TA, l'activation de la signalisation initiée par le TLR4 (*Toll-like receptor 4*) dans les cellules dérivées de la moelle osseuse est importante non seulement dans l'entretien de l'inflammation locale, mais aussi dans le développement de la fibrose du TA [26]. La fibrose du TA représente donc un marqueur du remodelage pathologique de ce tissu induit par la progression de l'obésité. Chez l'homme, nous avons observé dans les dépôts de TA des sujets obèses, une

accumulation de matrice extracellulaire (MEC), en particulier de collagènes fibrillaires [27, 28]. Ces dépôts de collagènes (visualisés par une coloration au rouge picosirius) s'organisent autour des adipocytes (fibrose péri-cellulaire), ou forment des amas denses, plus ou moins épais, au sein du parenchyme [28]. La MEC, constituant essentiel de l'architecture tissulaire, est composée de protéines structurales (collagène, élastine), de protéines d'adhérence (fibronectine), de protéoglycanes ou glycoaminoglycanes. Elle assure un rôle de maintien de l'organisation tissulaire et de réservoir pour des facteurs de croissance, des cytokines et des protéases, dont la diffusion locale est modulée par son remodelage [29]. Dans le TA, sa composition est importante pour le maintien de l'intégrité structurale des adipocytes. Elle influence aussi l'adipogenèse [30, 31].

La perte de poids s'accompagne d'une amélioration du métabolisme et réduit les facteurs de risque associés aux comorbidités métaboliques et cardiovasculaires. Néanmoins, la perte de poids induite après chirurgie bariatrique ne réverse pas la fibrose du TA. Au contraire, elle est associée à une augmentation des dépôts de collagène dans le TA sous-cutané des patients [32]. Des résultats similaires ont été observés chez la souris [33]. Les conséquences fonctionnelles de ce remodelage restent méconnues. Elles pourraient néanmoins faciliter les désordres métaboliques associés à une reprise de poids, ou aux phénomènes « yoyo pondéral ».

Hétérogénéité des populations de cellules progénitrices : des précurseurs adipogéniques et myofibroblastiques

Dans de nombreux organes, la fibrose s'installe à la suite de l'acquisition par des cellules sensibles aux stimulus pro-fibrosants, d'un phénotype dit myofibroblastique. La différenciation en myofibroblastes est notamment caractérisée par l'expression par les cellules d'alpha-actine musculaire lisse (α SMA), qui forme des fibres de stress, et par la production abondante de protéines de la MEC et de facteurs de croissance autocrines [34]. Des études réalisées *in vitro*, utilisant une fraction de cellules isolées du TA enrichie en cellules ayant un potentiel adipogénique, avaient montré les effets anti-adipogéniques [35] et profibrotiques de facteurs sécrétés par les macrophages [36, 37], suggérant la possibilité d'une coopération entre ces deux processus cellulaires dans le développement de la fibrose du TA. L'origine cellulaire de la fibrose du TA n'était alors pas connue.

Un récent travail de notre équipe a permis de préciser les déterminants cellulaires à l'origine de la fibrose du TA [38]. L'étude tissulaire de souris consanguines C3H/HeOJ (caractérisées par une forte propension à la fibrose du TA) [26] nous a en effet permis d'isoler des cellules progénitrices exprimant PDGFR α (CD34⁺ PDPN⁺ [*podoplanin*] Sca1⁺ CD45⁻ CD31⁻) se révélant être une source importante de production de matrice extracellulaire (MEC) dans le tissu adipeux. Différentes équipes avaient identifié ces progéniteurs pour leur capacité à former de nouveaux adipocytes. Cependant, dans un contexte tissulaire pro-fibrotique, ces cellules adoptent un phénotype myofibroblastique plutôt qu'adipocytaire. Les progéniteurs produisant de hauts niveaux de collagènes s'accumulent dans le TA, qui devient ainsi fibrosé et perd sa capacité d'expansion, par hyperplasie adipocytaire.

Cette double capacité (adipocytes/fibrose) des cellules exprimant PDGFR α nous a conduits à examiner si une hétérogénéité fonctionnelle des progéniteurs du TA existait. Nous avons recherché, en revisitant nos résultats d'analyse d'expression génique du TA humain sous-cutané [27], des marqueurs de surface dont l'expression était modulée conjointement avec des gènes dont les produits participent à la fibrose, comme ceux impliqués dans la production de collagènes. Deux populations de cellules progénitrices ont ainsi pu être définies dans le TA de souris non obèses, selon leur niveau d'expression de CD9 (ou *tetraspanin-29*, dont l'expression génique est co-modulée à celle des gènes profibrotiques [27]) : les cellules PDGFR α *CD9^{haut} (ayant une expression élevée du marqueur CD9 à leur surface, révélée par cytométrie de flux) et les cellules PDGFR α *CD9^{bas}. Dans le TA fibrosé de souris obèses C3H, sous régime hypergras, les cellules progénitrices CD9^{haut} s'accumulent alors que la population de progéniteurs CD9^{bas} tend à disparaître précocement. Les profils de transcription des cellules progénitrices CD9^{haut} et CD9^{bas} dans le TA des souris C3H non obèse, et des expériences *in vitro*, ont permis de révéler des différences fonctionnelles entre ces deux populations : les progéniteurs CD9^{haut} sont orientés vers la production de matrice extracellulaire et exercent une activité profibrosante ; les cellules CD9^{bas} sont, elles, engagées vers l'adipogenèse [38]. Les molécules profibrosantes produites dans le TA en réponse à l'obésité conditionnent ainsi l'accumulation des myofibroblastes tout en abrogeant les capacités adipogéniques des cellules progénitrices (Figure 2). Les agonistes du facteur de transcription PPAR γ peuvent avoir des conséquences anti-fibrotiques [39]. Bien que le mécanisme d'action des agonistes de PPAR γ reste à élucider, certains effets pourraient être le résultat d'une amplification du phénotype adipogénique des précurseurs. Les effets pro-adipogéniques des agonistes de PPAR γ sont bien documentés. Néanmoins, d'autres voies d'action impliquant, par exemple, les macrophages qui expriment également PPAR γ [40], ne peuvent être exclues.

Chez les souris exprimant une forme constitutivement active du récepteur PDGFR α (dont la signalisation est profibrotique), nous avons mesuré une accumulation de cellules CD9^{haut} par rapport aux cellules CD9^{bas}. Ce changement phénotypique des progéniteurs est concomitant à l'accumulation des dépôts de collagène, aboutissant à une expansion limitée du tissu graisseux et au développement local d'une résistance à l'insuline [38]. L'expression de la leptine et de l'adiponectine, hormone insulino-sensibilisatrice, est également diminuée. Les progéniteurs exprimant PDGFR α exercent donc un rôle

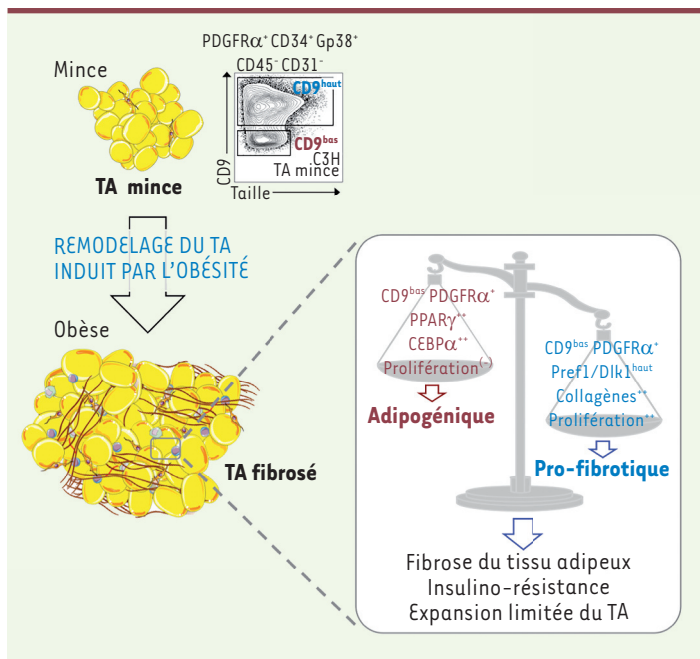


Figure 2. Implication différentielle des progéniteurs $CD9^{haut}$ et $CD9^{bas}$ dans le remodelage du tissu adipeux (TA). Les progéniteurs $PDGFR\alpha^+$ (*platelet-derived growth factor receptor alpha*) $CD9^{bas}$ contribuent à la production de nouveaux adipocytes, tandis que les cellules $CD9^{haut}$ acquièrent un phénotype pro-fibrotique et représentent la source principale de MEC (matrice extra-cellulaire) dans le TA. Ainsi, l'accumulation des progéniteurs $CD9^{haut}$ promeut un remodelage pathologique du TA qui est associé à des perturbations métaboliques chez la souris et chez les patients obèses.

local direct dans la mise en place des altérations structurales et fonctionnelles du TA. Les voies de signalisation impliquées dans ces processus profibrotiques dans le tissu adipeux restent à définir. Chez l'homme, le niveau d'expression de CD9 définit également deux populations au sein des cellules $CD34^+ CD45^- CD31^-$ issues du TA omental (viscéral) de sujets sévèrement obèses (IMC [indice de masse corporelle] > 35). L'étude du transcriptome des progéniteurs $CD34^+ CD45^- CD31^- CD9^{haut}$ et $CD9^{bas}$ isolés du TA omental d'obèses non-diabétiques révèlent que les cellules $CD9^{haut}$ sont pro-fibrosantes et pro-inflammatoires. En revanche, les cellules $CD9^{bas}$ expriment préférentiellement des facteurs de transcription critiques pour la différenciation adipocytaire comme *PPAR γ* et *LMO3* (*LIM domain only 3*). Dans le TA omental d'individus obèses, la fréquence des progéniteurs $CD9^{haut}$ est corrélée positivement aux degrés de fibrose (révélée par la quantité d'hydroxyproline) ainsi qu'à différents paramètres systémiques relatifs au contrôle de la glycémie et à l'insulino-résistance : HbA1c (hémoglobine glyquée), glycémie à jeun, index HOMA-IR (*homeostatic model assessment for insulin resistance*) [38]. Une corrélation entre accumulation de ces progéniteurs profibrotiques dans le tissu adipeux viscéral et détérioration métabolique des patients obèses peut être ainsi révélée (Figure 2).

Fibrose du tissu adipeux : conséquences locales et cliniques

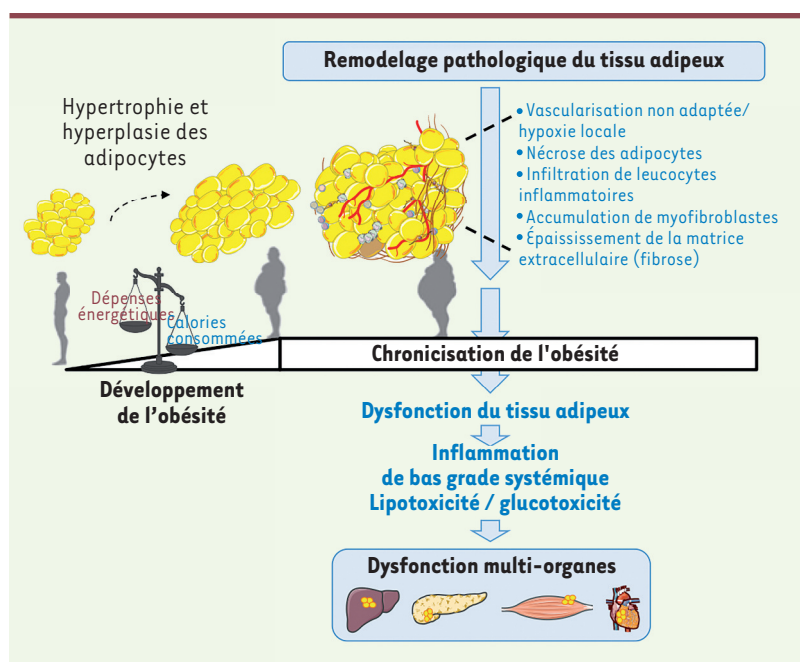
Perte de la plasticité tissulaire

Le rôle critique du TA dans l'homéostasie énergétique repose notamment sur sa capacité à répondre aux besoins nutritionnels de l'organisme en adaptant son métabolisme de manière à distribuer l'énergie aux autres organes, sous forme d'acide gras (induction de la lipolyse) ou, au contraire, en stockant les nutriments sous forme de triglycérides. Cette plasticité du tissu adipeux s'avère être profondément altérée dans le tissu adipeux fibrosé.

L'accumulation de MEC dans le TA constitue une limite physique à l'augmentation de la taille adipocytaire et à l'expansion du TA [39, 41]. L'abolition de cette contrainte mécanique chez des souris invalidées pour le gène *Col6* (collagène VI) met en évidence une importante hypertrophie adipocytaire associée à une réduction de l'inflammation locale et une amélioration globale du phénotype métabolique des animaux obèses [39]. Dans le TA humain, une diminution de la taille des adipocytes dans les régions fibrosées a également été observée. Le développement d'un nouvel outil, l'Adiposcan, fondé sur l'élastométrie tissulaire, a permis de montrer que les changements fibrotiques dans le TA de sujets obèses étaient également associés à des modifications de rigidité du tissu adipeux [42].

Afin de comprendre les effets propres de la fibrose dans les dysfonctionnements du TA, nous avons étudié les conséquences de l'accumulation de collagène sur la biologie des adipocytes en incorporant des adipocytes matures dans un hydrogel contenant de la fibrose extraite du TA humain. Grâce à ce système de culture en trois dimensions, il a pu être déterminé que la fibrose participait *via* des molécules mécano-sensibles, à la mise en place des altérations fonctionnelles de l'adipocyte chez le patient obèse (adipocytes pro-inflammatoires, résistance à l'insuline, perturbation des sécrétions adipokines) [43].

Outre ce rôle délétère au cours de l'obésité, la fibrose accumulée dans le TA semble freiner la perte de poids chez les sujets obèses après chirurgie bariatrique [28]. Des sujets massivement obèses, chez lesquels une accumulation de collagènes dans le tissu adipeux sous-cutané a été objectivée, présentent en effet une moindre perte de poids un an après chirurgie [42]. Nous avons proposé un score de caractérisation de l'importance de la fibrose associant son évaluation semi-quantitative au niveau péri-cellulaire et autour des lobules adipocytaires [44] afin d'évaluer la possibilité d'intégrer dans la pratique clinique, la quantification



de la fibrose. Cet outil pourrait permettre d'orienter les patients obèses vers une prise en charge adaptée, afin d'optimiser les réponses aux traitements.

Remodelage du tissu adipeux : conséquences hépatiques et cardiaques

La chronicisation de l'obésité précipite un remodelage pathologique du tissu adipeux qui résulte de différents facteurs interdépendants comme une vascularisation inadaptée, une hypoxie locale, la nécrose des adipocytes, l'infiltration par des cellules inflammatoires, et la fibrose [25]. Ces changements impactent profondément les capacités naturelles de stockage du TA, qui devient ainsi un organe malade. Les nutriments affluant ne pouvant être stockés dans leur site naturel, s'accumulent de manière ectopique dans d'autres organes, favorisant ainsi l'installation et/ou le maintien de la résistance à l'insuline dans les tissus périphériques. En parallèle, la sécrétion accrue de molécules inflammatoires, associée à la diminution de la sécrétion d'hormones insulino-sensibilisantes comme l'adiponectine, influence également la régulation centrale de l'homéostasie énergétique et les fonctions des organes périphériques comme le foie, le pancréas et les muscles squelettiques et cardiaque (Figure 3).

Les patients présentant une obésité sévère (avec un IMC > 35 kg/m²) ont des risques accrus de développer des maladies métaboliques, bien que certains présentent une très grande capacité d'expansion des dépôts de TA, en particulier sous-cutanés. Néanmoins, l'étude de la fibrose dans différents dépôts de TA permet de stratifier cette classe particulière d'obésité extrême. En effet, chez ces individus obèses, la fibrose hépatique, pouvant résulter d'une évolution graduelle de la stéatose hépatique non alcoolique (accumulation de graisse dans le foie), est notamment corrélée à l'accumulation de macrophages dans le tissu adipeux viscéral et au niveau de la fibrose, dans le TA

Figure 3. Contribution du tissu adipeux dans la mise en place des maladies cardio-métaboliques associées à l'obésité. Le remodelage pathologique du tissu adipeux provoque différentes altérations locales (sécrétions adipokines altérées, inflammation de bas grade, augmentation de la lipolyse, perte de la capacité adipogénique, insulino-résistance locale) qui, dans un contexte de stress nutritionnel, favorisent l'apparition de désordres métaboliques systémiques tels que la stéatose hépatique, une diminution des capacités insulino-sécrétoires par les îlots β du pancréas, des dysfonctions cardiaques.

sous-cutané [42, 45]. Aussi, la fibrose du TA omental est associée à de plus forts niveaux d'insulino-résistance [46, 47].

Les patients obèses présentant un diabète de type 2 se caractérisent notamment par une plus forte tendance à accumuler de la

graisse au niveau des viscères et à former des dépôts ectopiques, en comparaison aux individus diabétiques minces. Cependant, avec ou sans obésité, le diabète de type 2 est associé à une augmentation de dépôts lipidiques ectopiques aux niveaux hépatique et cardiaque [48]. Un mécanisme plausible, lié à des dysfonctions des progéniteurs qui limitent le stockage dans le TA, pourrait expliquer l'apparition des dépôts lipidiques ectopiques chez des personnes de corpulence plus ou moins importante, mais cela reste néanmoins à démontrer.

Une étude originale d'organoculture a illustré l'impact des altérations de structure et de fonction du TA sur l'homéostasie des tissus situés à proximité. Dans cette étude, des fragments d'oreillette cardiaque ont été cultivés en présence de milieu conditionné à partir d'explants de TA épicaux humains. Elle a révélé que ce tissu adipeux ectopique épicaux produisait de l'activeine A (un membre de la famille du TGF β), participant ainsi à la génération d'un processus fibrotique dans l'oreillette cardiaque. À noter que la fibrose est un facteur majeur de la fibrillation auriculaire, une affection extrêmement fréquente dans les populations vieillissantes [49].

Conclusions/perspectives

L'augmentation de masse grasse des individus obèses n'explique pas, à elle seule, l'insulino-résistance ou la survenue de maladies cardiometaboliques. La capacité et la qualité d'expansion du tissu adipeux conditionnent également les conséquences cliniques de l'obésité. La

fibrose contribue à la maladie chronique du TA chez les sujets obèses, et représente un facteur favorisant probablement les nombreuses complications de l'obésité. Une meilleure compréhension des voies modulant la différenciation des cellules progénitrices en adipocytes ou en myofibroblastes permettrait le maintien de la plasticité du TA et donc de réduire l'incidence du lien existant entre obésité et maladies métaboliques. De nouvelles stratégies thérapeutiques visant à conserver la plasticité tissulaire pourraient être ainsi proposées. ♦

SUMMARY

Adipose tissue fibrosis: an aggravating factor in obesity

Obesity can be defined as the adaptive response of organism facing chronic nutrient overflow. In this context, the adipose tissue (AT) can expand, through increased adipocyte size and number, to function as the main energy-storing organ. However, over the course of obesity progression, the AT undergo continual remodeling, evolving into pathological alterations. It is now clear that pro-inflammatory cell accumulation favors local AT injury. More recently, we and others described excess levels of extracellular matrix (ECM) and fibrosis in AT depots from obese individuals. In obese mice, targeting ECM-remodeling improves glucose tolerance and insulin sensitivity. Therefore AT fibrosis represents a maladaptive mechanism contributing to obesity-related metabolic complications such as diabetes, cardiometabolic and liver diseases. Here, we review the current knowledge about obesity-induced adipose tissue remodeling and its local and systemic consequences. ♦

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient la Fondation pour la Recherche Médicale (« équipe FRM »), l'Agence Nationale de la Recherche (ANR-Adipofib et ANR-CAPTOR), les programmes cliniques Nationaux (CRC-fibroTA), la European Foundation for the Study of Diabetes (EFSD), la Société Française de Nutrition (SFN) et l'Institut Benjamin Delessert pour les soutiens clés à ces programmes de recherche translationnels.

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Roingeard P. La gouttelette lipidique : un nouvel organite ? *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 495-500.
2. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev* 2010 ; 11 : 11-8.
3. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994 ; 372 : 425-32.
4. de Luca C, Kowalski TJ, Zhang Y, et al. Complete rescue of obesity, diabetes, and infertility in db/db mice by neuron-specific LPR-B transgenes. *J Clin Invest* 2005 ; 115 : 3484-93.
5. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002 ; 8 : 1288-95.
6. Ohashi K, Shibata R, Murohara T, Ouchi N. Role of anti-inflammatory adipokines in obesity-related diseases. *Trends Endocrinol Metab* 2014 ; 25 : 348-55.
7. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res* 2005 ; 46 : 2347-55.
8. Giordano A, Murano I, Mondini E, et al. Obese adipocytes show ultrastructural features of stressed cells and die of pyroptosis. *J Lipid Res* 2013 ; 54 : 2423-36.
9. Wuest S, Rapold RA, Rytka JM, et al. Basal lipolysis, not the degree of insulin resistance, differentiates large from small isolated adipocytes in high-fat fed mice. *Diabetologia* 2009 ; 52 : 541-6.
10. Jernas M, Palmberg J, Sjöholm K, et al. Separation of human adipocytes by size: hypertrophic fat cells display distinct gene expression. *FASEB J* 2006 ; 20 : 1540-2.
11. Rodeheffer MS, Birsoy K, Friedman JM. Identification of white adipocyte progenitor cells in vivo. *Cell* 2008 ; 135 : 240-9.
12. Jeffery E, Wing A, Holtrup B, et al. The adipose tissue microenvironment regulates depot-specific adipogenesis in obesity. *Cell Metab* 2016 ; 24 : 142-50.
13. Wang QA, Tao C, Gupta RK, Scherer PE. Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration. *Nat Med* 2013 ; 19 : 1338-44.
14. Kim SM, Lun M, Wang M, et al. Loss of white adipose hyperplastic potential is associated with enhanced susceptibility to insulin resistance. *Cell Metab* 2014 ; 20 : 1049-58.
15. Spalding KL, Arner E, Westermark PO, et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature* 2008 ; 453 : 783-7.
16. Berry R, Jeffery E, Rodeheffer MS. Weighing in on adipocyte precursors. *Cell Metab* 2014 ; 19 : 8-20.
17. Arner E, Westermark PO, Spalding KL, et al. Adipocyte turnover: relevance to human adipose tissue morphology. *Diabetes* 2010 ; 59 : 105-9.
18. Tang W, Zeve D, Suh JM, et al. White fat progenitor cells reside in the adipose vasculature. *Science* 2008 ; 322 : 583-6.
19. Gupta RK, Mepani RJ, Kleiner S, et al. Zfp423 expression identifies committed preadipocytes and localizes to adipose endothelial and perivascular cells. *Cell Metab* 2012 ; 15 : 230-9.
20. Esteve D, Boulet N, Volat F, et al. Human white and brite adipogenesis is supported by MSCA1 and is impaired by immune cells. *Stem Cells* 2015 ; 33 : 1277-91.
21. Gao H, Volat F, Sandhow L, et al. CD36 is a marker of human adipocyte progenitors with pronounced adipogenic and triglyceride accumulation potential. *Stem Cells* 2017 ; 35 : 1799-814.
22. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993 ; 259 : 87-91.
23. Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003 ; 112 : 1796-808.
24. Dalmás E, Venteclef N. Les macrophages : nouveaux modulateurs de la répartition de la masse grasse au cours de l'obésité. *Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 : 1080-2.
25. Sun K, Tordjman J, Clement K, Scherer PE. Fibrosis and adipose tissue dysfunction. *Cell Metab* 2013 ; 18 : 470-7.
26. Vila IK, Badin PM, Marques MA, et al. Immune cell Toll-like receptor 4 mediates the development of obesity- and endotoxemia-associated adipose tissue fibrosis. *Cell Rep* 2014 ; 7 : 1116-29.
27. Henegar C, Tordjman J, Achard V, et al. Adipose tissue transcriptomic signature highlights the pathological relevance of extracellular matrix in human obesity. *Genome Biol* 2008 ; 9 : R14.
28. Divoux A, Tordjman J, Lacasa D, et al. Fibrosis in human adipose tissue: composition, distribution, and link with lipid metabolism and fat mass loss. *Diabetes* 2010 ; 59 : 2817-25.
29. Frantz C, Stewart KM, Weaver VM. The extracellular matrix at a glance. *J Cell Sci* 2010 ; 123 : 4195-200.
30. O'Connor KC, Song H, Rosenzweig N, Jansen DA. Extracellular matrix substrata alter adipocyte yield and lipogenesis in primary cultures of stromal-vascular cells from human adipose. *Biotechnol Lett* 2003 ; 25 : 1967-72.
31. Spiegelman BM, Ginty CA. Fibronectin modulation of cell shape and lipogenic gene expression in 3T3-adipocytes. *Cell* 1983 ; 35 : 657-66.
32. Liu Y, Aron-Wisniewsky J, Marcelin G, et al. Accumulation and changes in composition of collagens in subcutaneous adipose tissue after bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2016 ; 101 : 293-304.
33. Zamarron BF, Mergian TA, Cho KW, et al. Macrophage proliferation sustains adipose tissue inflammation in formerly obese mice. *Diabetes* 2017 ; 66 : 392-406.
34. Tomasek JJ, Gabbiani G, Hinz B, et al. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002 ; 3 : 349-63.
35. Lacasa D, Taleb S, Keophiphat M, et al. Macrophage-secreted factors impair human adipogenesis: involvement of proinflammatory state in preadipocytes. *Endocrinology* 2007 ; 148 : 868-77.
36. Keophiphat M, Achard V, Henegar C, et al. Macrophage-secreted factors promote a profibrotic phenotype in human preadipocytes. *Mol Endocrinol* 2009 ; 23 : 11-24.
37. Bourlier V, Sengenès C, Zakaroff-Girard A, et al. TGF β family members are key mediators in the induction of myofibroblast phenotype of human adipose tissue progenitor cells by macrophages. *PLoS One* 2012 ; 7 : e31274.

