

LE TISSU ADIPEUX : COULEUR, LOCALISATION, FONCTIONS ET AUTRES DONNÉES NOUVELLES

par **Maud ALLIGIER¹**, **Kévin SEYSSEL^{2,3,4}**, **Emmanuel DISSE^{2,3,4}**, **Martine LAVILLE^{2,3,4}**
(Lyon, France et Louvain, Belgique)

■ Bien que le tissu adipeux ait été longtemps considéré comme un simple tissu de stockage des lipides, il est maintenant reconnu comme un organe hétérogène et complexe tant au niveau cellulaire, tissulaire qu'au niveau de l'organisme. De sa localisation, sa couleur et son environnement dépendent ses diverses fonctions. Le tissu adipeux brun produit de la chaleur et participe à la balance énergétique. Il existe actuellement un regain d'intérêt scientifique à l'égard de ce tissu compte tenu de ses éventuelles implications thérapeutiques. Le tissu adipeux blanc, majoritaire, est le principal lieu de stockage énergétique de l'organisme. Il assure des fonctions de synthèse et d'hydrolyse des triglycérides ainsi qu'une fonction sécrétoire d'adipokines. Sa localisation sous-cutanée ou viscérale lui confère des propriétés différentes. Le tissu adipeux et sa capacité d'expansion jouent un rôle prépondérant dans les complications de l'obésité. De multiples dysfonctionnements tissulaires pourraient être impliqués dont l'inflammation, l'hypoxie, et les anomalies de l'angiogenèse et du remodelage de la matrice extracellulaire. Cette revue rapporte l'ensemble des aspects physiologiques et physiopathologiques actuels du tissu adipeux dont les connaissances sont en constante évolution.

Mots-clé : Tissu adipeux blanc, tissu adipeux brun, tissu adipeux beige, obésité, adipocyte, lipolyse, lipogenèse, inflammation, expansion du tissu adipeux, remodelage du tissu adipeux.

INTRODUCTION

Le domaine d'étude du tissu adipeux est depuis ces 20 dernières années en plein essor mais également en constante évolution. Ce tissu, qui a longtemps été considéré comme simple organe de stockage des lipides, est en fait au cœur de la mise en place des anomalies métaboliques liées à l'obésité. En effet, en plus de son rôle essentiel dans le stockage et la mobilisation des lipides, le tissu adipeux est un véritable organe endocrine capable de synthétiser et de sécréter plusieurs dizaines de messagers moléculaires (hormones, cytokines, etc...) démontrant la richesse de ses interactions avec l'ensemble de l'organisme. Le tissu adipeux est un organe complexe et hétérogène tant à l'échelle du corps entier, qu'à l'échelle tissulaire et même cellulaire.

A l'échelle du corps entier, il existe deux types de tissu adipeux bien différents : le tissu adipeux blanc et le tissu adipeux brun. Partant du postulat initial que, chez l'homme, le tissu adipeux brun était quantitativement et fonctionnellement anecdotique, la plupart des études humaines se sont concentrées jusqu'à il y a peu sur la physiologie du tissu

adipeux blanc. L'émergence de l'importance du tissu adipeux brun chez l'homme, objectivée en partie grâce à l'imagerie fonctionnelle, est donc récente.

A l'échelle tissulaire, le tissu adipeux blanc est également hétérogène puisqu'il existe différents types de dépôts de ce tissu aux caractéristiques de stockage et de sécrétion bien distinctes. On différencie classiquement les dépôts de tissu adipeux sous-cutanés, et les dépôts viscéraux. La contribution respective de ces différents dépôts à la mise en place des anomalies métaboliques associées à l'obésité n'est pas équivalente. On considère généralement le tissu adipeux sous-cutané comme le réservoir sain des lipides de l'organisme contrairement au tissu adipeux viscéral, dont l'accumulation est délétère et fortement associée aux anomalies métaboliques et cardiovasculaires.

Enfin au niveau cellulaire, le tissu adipeux blanc est encore une fois hétérogène. En plus des adipocytes, cellules ultra-spécialisées dans le stockage des lipides, ce tissu comporte une multitude d'autres types cellulaires regroupés sous le terme de fraction du stroma vasculaire. Cette fraction comprend des fibroblastes, des pré-adipocytes, des cellules immunitaires, des cellules endothéliales et des cellules progénitrices. Ces différentes cellules, qui n'ont pas pour rôle de stocker les lipides, participent néanmoins au développement du tissu adipeux et également à son activité endocrine.

Notons qu'en plus de cette hétérogénéité qui fait toute la richesse fonctionnelle de cet organe, le tissu adipeux n'est pas un tissu inerte mais au contraire particulièrement plastique avec de grandes capacités de remodelage. En effet, le tissu adipeux a la capacité de s'adapter, de se remodeler, de changer sa composition et ses caractéristiques cellulaires. Ces adaptations, ou leur absence, pourraient être à l'origine des anomalies métaboliques observées lors d'une prise de poids et l'enjeu actuel reste leur identification précise, afin d'envisager de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Bien que le tissu adipeux n'ait pas encore dévoilé toutes ses facettes, nous proposons, dans cette revue, de synthétiser l'ensemble des connaissances actuelles sur le sujet en lien avec sa couleur, sa localisation et ses fonctions, ainsi que les connaissances les plus récentes sur son développement et ses adaptations au cours de la prise de poids.

LE TISSU ADIPEUX BRUN

Le tissu adipeux brun peut être défini comme un tissu spécialisé dans la dissipation d'énergie sous forme de chaleur [1]. Les premières études qui se sont intéressées à ce tissu ont mis en évidence son rôle crucial dans la thermogénèse sans frisson chez les petits animaux hibernants. Dans les années 1980, beaucoup d'études se sont intéressées à la contribution de ce tissu dans le processus de thermogénèse induite par l'alimentation, faisant de lui un nouvel acteur métabolique impliqué dans le contrôle de la balance énergétique. Malheureusement faute d'avoir pu identifier des dépôts fonctionnels chez l'homme adulte, le tissu adipeux brun a été quelque peu délaissé. Il a fallu attendre le développement de nouvelles techniques d'imagerie fonctionnelle, permettant au cours des années 2000 à plusieurs équipes suédoises de mettre en évidence des dépôts fonctionnels de tissu adipeux brun le long de la colonne vertébrale chez l'homme adulte [1-6], ouvrant ainsi la voie à de nouvelles recherches sur ce tissu.

a) Caractéristiques du tissu adipeux brun

La localisation : De par leur aspect adipeux et leur couleur brune caractéristique, les dépôts de tissu adipeux brun sont aisément identifiables chez le petit animal. Ces derniers sont localisés dans les régions inter-scapulaires, péri-aortiques, péri-cardiaques, péri-rénales ainsi qu'entre les muscles du cou et dans les creux axillaires.

Chez l'homme, il a longtemps été considéré que le tissu adipeux brun disparaissait après la période foetale. Toutefois, les récentes études d'imagerie fonctionnelle ont identifié la présence persistante de ce tissu au niveau cervical [1,7]. Du tissu adipeux brun a également été identifié en région péri-rénale sur des biopsies tissulaires, ce qui a été confirmé au niveau moléculaire par une quantification de la protéine UCP1, caractéristique de ce dépôt.

Que ce soit chez l'homme ou l'animal les dépôts de tissu adipeux brun sont localisés à proximité des gros vaisseaux, permettant une diffusion optimale de la chaleur produite par ce tissu.

Les adipocytes bruns : Les adipocytes bruns sont très différents des blancs bien qu'ils partagent un rôle similaire dans le stockage des lipides. Des caractéristiques à la fois morphologiques, biochimiques et fonctionnelles permettent de différencier les adipocytes blancs des bruns [8].

Les adipocytes bruns sont des cellules multiloculaires qui présentent plusieurs gouttelettes lipidiques, sites de stockage des triglycérides. Ils présentent également un contenu important en mitochondries leur permettant d'assurer leur fonction oxydative et leur donnant cette couleur brune caractéristique (cytochromes). Le cytoplasme de ces cellules contient de nombreux grains de glycogène. Au niveau fonctionnel, les adipocytes bruns sont les seuls à pouvoir convertir l'énergie libérée par l'oxydation des acides gras en chaleur via le mécanisme découplage mitochondrial, assuré par la protéine UCP1 (Uncoupling protein 1), marqueur spécifique du tissu adipeux brun. Ces adipocytes bruns sont à la fois richement vascularisés et innervés, principalement par le système nerveux sympathique qui agit via la libération de noradrénaline.

Enfin, les régulateurs transcriptionnels des adipocytes bruns sont différents de ceux des adipocytes blancs. En effet, les processus de différenciation et d'oxydation sont sous le contrôle de PGC1 α (peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator 1 α), FoxC2 (Forkhead box C2) et PRDM16 (PRD1-BF-1-RIZ1 ; homologous domain containing protein-16) [9,10].

Le découplage mitochondrial : L'oxydation des substrats au niveau de la chaîne respiratoire a pour but ultime la production d'ATP qui est la forme d'énergie utilisable par nos cellules. Dans les mitochondries, les complexes de la chaîne mitochondriale permettent d'établir un gradient de protons entre les membranes interne et externe de la mitochondrie (*figure 1*). Ce gradient de protons permet de générer de l'ATP et de l'eau à partir d'ADP, via l'ATP-ase. Généralement, l'organisme tente d'optimiser le rendement de ces réactions. Néanmoins, dans certaines conditions, une partie de l'énergie est produite sous forme de chaleur, ce qui d'un point de vue énergétique pourrait être considéré comme une perte énergétique pour l'organisme, excepté lors d'une exposition au froid.

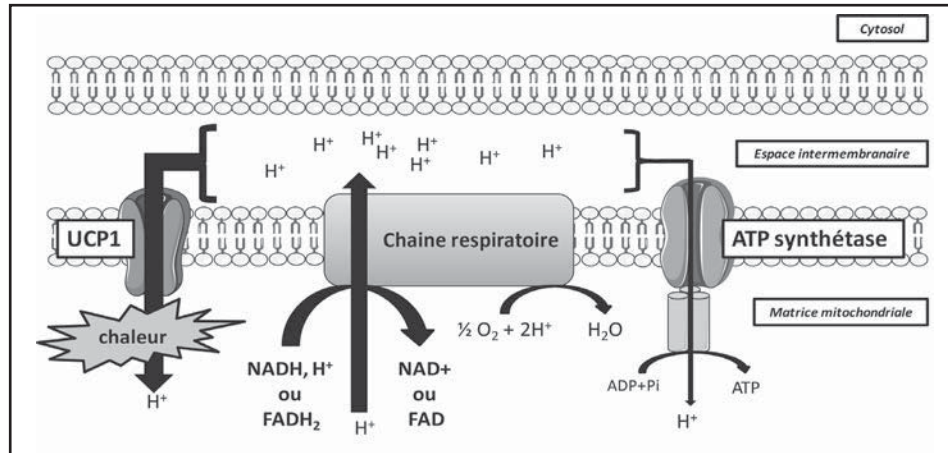


Figure 1 : **Schéma simplifié représentant le découplage mitochondrial par UCP1 au sein d'un adipocyte brun (K. Seyssel).** Le gradient électrochimique de protons généré par la chaîne respiratoire va permettre la production de chaleur via UCP1 au détriment de la synthèse d'ATP. UCP1 : Uncoupling protein 1 ; NADH : nicotinamide adénine dinucléotide ; FADH₂ : flavine adénine dinucléotide ; ADP : adénine diphosphate ; ATP : adénine triphosphate ; Pi : phosphate inorganique.

Le tissu adipeux brun est spécialisé dans cette production de chaleur. Il possède les caractéristiques anatomiques, la localisation et l'équipement protéique nécessaires et adéquats pour assurer cette fonction. En effet, dans les mitochondries d'adipocytes bruns, une partie du gradient de protons est détournée de l'ATP-ase au profit d'UCP1. En traversant UCP1, le gradient de protons ne produit pas d'ATP mais uniquement de la chaleur. Dans ces conditions la mitochondrie est dite découplée.

b) Conversion du tissu adipeux blanc en tissu adipeux brun

Anatomiquement parlant, les dépôts de tissu adipeux blanc et brun ne sont pas aussi clairement dissociés qu'il y paraît. En effet, plusieurs études ont rapporté la présence d'adipocytes bruns au sein même de certains dépôts de tissu adipeux blanc [8,11]. Cette présence d'adipocytes bruns a été confirmée en quantifiant la protéine UCP1 mais également en quantifiant l'expression d'un acteur crucial dans la différenciation des adipocytes bruns : PRDM16. La présence d'adipocytes bruns au sein du tissu adipeux blanc a été démontrée dans plusieurs espèces (chien, rongeurs et même chez l'homme) et serait sous le contrôle de différents facteurs tels que l'exposition chronique au froid, les agonistes β 3-adrénérgiques ou encore les agonistes PPAR γ (thiazolidinediones) [1-4]. Néanmoins, les mécanismes exacts de cette conversion ou de cet enrichissement en adipocytes bruns du tissu adipeux blanc restent encore à identifier. En effet, bien que ces adipocytes bruns au sein du tissu adipeux blanc présentent des caractéristiques morphologiques identiques à celles des adipocytes bruns classiques (multilocularité, couleur brune...) leurs origines pourraient être différentes comme l'a mis en évidence l'équipe du Pr. JP Giacobino. Ces travaux, tendent à démontrer l'existence d'une nouvelle classe d'adipocyte : les adipocytes beiges ou « brite cells ». Une autre hypothèse défendue par l'équipe de Cinti, est qu'il existerait une plasticité totale de certains adipocytes leur permettant de se transdifférencier en adipocytes blancs ou bruns selon les besoins et les facteurs en présence [12].

c) Le tissu adipeux brun comme nouvel acteur dans la lutte contre l'obésité chez l'homme

Il a été calculé chez le rongeur que la valeur énergétique du tissu adipeux brun était de l'ordre de 300 à 500 watts par kilogramme de tissu, faisant donc du tissu adipeux brun ou beige un acteur à prendre en compte dans la balance énergétique des sujets humains, pour autant que cette valeur énergétique soit équivalente entre les deux espèces. Trop peu d'études ont été menées à ce jour pour déterminer si des anomalies du tissu adipeux brun ou beige pouvaient être en cause dans la prise de poids. Seules certaines études ont montré la diminution de tissu adipeux brun chez des individus obèses, sans pour autant l'associer à des anomalies métaboliques [1,3,6]. Par ailleurs, plusieurs études de stimulation du développement d'adipocytes beiges, dans le but de contrer la prise de poids, ont donné des résultats très prometteurs mais uniquement chez l'animal. Le champ d'investigation du tissu adipeux brun comme acteur énergétique dans les variations de poids reste donc encore ouvert et susceptible de s'enrichir dans les prochaines années.

LE TISSU ADIPEUX BLANC

Le tissu adipeux blanc représente 15 à 20% du poids corporel chez l'homme mince et 20 à 25% chez la femme de poids normal. Il est organisé en lobules d'une taille moyenne de 5 mm, au cœur duquel se trouvent les adipocytes. Les lobules sont entourés par du tissu conjonctif relativement dense qui supportent les vaisseaux sanguins, les vaisseaux lymphatiques et les terminaisons nerveuses.

Ce tissu représente la plus grande réserve énergétique de l'organisme. Il est capable de stocker les lipides (phase de ré-estérification) en période post-prandiale et de les restituer selon les besoins durant les périodes interprandiales (phase de lipolyse). Il s'agit donc d'un organe essentiel dans le maintien de l'homéostasie énergétique qui est soumis à une très fine régulation à la fois hormonale et nutritionnelle. Comme précédemment évoqué, le tissu adipeux blanc est également un organe endocrine à l'activité sécrétoire intense.

a) Les différents dépôts

Il existe différents dépôts de tissu adipeux blanc dans l'organisme qui ne sont pas équivalents en termes de taille et de fonction: le *tissu adipeux sous-cutané*, le *tissu adipeux viscéral*, le *tissu adipeux de soutien* et le *tissu adipeux de la moelle osseuse*. Seuls les dépôts sous-cutanés et viscéraux participent notablement au métabolisme énergétique.

Le *tissu adipeux sous-cutané* ou hypoderme est présent entre l'épiderme et l'aponévrose musculaire au niveau de l'organisme entier. Il contribue à la majeure partie du stockage des lipides du corps, puisqu'il contient environ 80% de la graisse de l'organisme. Il participe aux fonctions d'isolation thermique et d'amortissement des chocs. Cette couche de graisse n'est pas répartie uniformément à l'âge adulte et elle modèle la silhouette selon le sexe.

Le *tissu adipeux viscéral* est situé uniquement au niveau thoraco-abdominal et plus profondément que le tissu adipeux sous-cutané. Il entoure les viscères contenus dans la cavité abdominale. Il constitue également un réservoir des lipides de l'organisme. Il représente 10-20% de la graisse totale chez l'homme sain et 5-8% chez les femmes [13]. Il existe différents dépôts de tissu adipeux viscéral chez l'Homme [14] : épiploïque, mésentérique, rétro-péritonéal (péri-rénal), gonadique et péricardique.

b) Répartition du tissu adipeux blanc et ses conséquences métaboliques

L'accumulation de lipides dans les différents dépôts de tissu adipeux n'a pas les mêmes répercussions sur l'organisme. Les études pionnières de Jean Vague ont mis en évidence le rôle délétère de l'accumulation de la graisse dans les dépôts adipeux de la partie haute du corps [15].

En effet, on distingue l'accumulation excessive de graisse dans la partie haute du corps (principalement les dépôts de tissu adipeux sous-cutané et viscéral au niveau abdominal: *obésité centrale ou abdominale ou androïde*), de celle dans la partie basse du corps (dépôts de graisse sous-cutanée au niveau des cuisses et de la région glutéale: *obésité périphérique, glutéo-fémorale ou gynoïde*).

Lorsque l'on considère le tissu adipeux de la partie supérieure du corps, c'est préférentiellement l'accumulation de lipides dans le tissu adipeux viscéral qui serait délétère pour la santé, associée aux complications métaboliques et cardiovasculaires [16]. En effet, à adiposité égale, les individus ayant plus de tissu adipeux viscéral montrent des complications métaboliques plus sévères que les individus à obésité dite « sous-cutanée » [17-19].

Le tissu adipeux du bas du corps, constitué exclusivement de tissu adipeux sous-cutané, est décrit comme le réservoir sain des lipides de l'organisme ayant même des effets protecteurs liés entre autres à sa faible activité lipolytique [20,21].

Chaque dépôt de tissu adipeux (sous-cutané profond ou superficiel, viscéral, haut ou bas du corps) possède des caractéristiques lipolytiques [22], sécrétoires et de synthèse des triglycérides [23] qui lui sont propres. La taille et le nombre des cellules ainsi que l'expression de leurs gènes semblent varier en fonction du type de dépôt mais aussi en fonction de facteurs physiologiques (âge, sexe, corpulence, activité physique, alimentation) ou pathologiques (diabète, obésité) [13]. Ceci rend donc difficile voir impossible l'extrapolation des données d'un dépôt à l'organisme entier.

c) Composition du tissu adipeux blanc

Le tissu adipeux blanc se compose d'adipocytes mais également d'autres types cellulaires regroupés sous le terme de cellules de la fraction du stroma vasculaire (SVF).

Les adipocytes : De nombreuses cellules de l'organisme ont la capacité de stocker des lipides au sein de leur cytoplasme, mais aucune ne remplit toutes les fonctions adipocytaires. L'adipocyte présente toute la machinerie enzymatique et protéique permettant d'assurer sa fonction de stockage. Cellule sphérique pouvant atteindre 100 à 200µm, l'adipocyte contient au niveau de son cytoplasme une volumineuse vacuole lipidique en position centrale, et son noyau est repoussé contre la membrane plasmique. Les adipocytes assurent le rôle de synthèse et d'hydrolyse des triglycérides, et ils présentent également une fonction sécrétoire avec la libération de plusieurs adipokines.

La gouttelette lipidique : La vacuole lipidique également appelée gouttelette lipidique, qui contient principalement des triglycérides, a une taille qui peut aller de 30 à 150 µm selon sa teneur en lipides. On peut considérer cette gouttelette comme un organite à part entière au sein de l'adipocyte [24]. Sa structure est très importante puisqu'elle permet d'isoler les lipides stockés des autres éléments du cytoplasme de la cellule, protégeant ainsi

la cellule des phénomènes de lipotoxicité. La couche externe de cette gouttelette est composée de phospholipides et de cholestérol dans laquelle sont aussi enchâssées de multiples protéines. Ces dernières ont un rôle de structure mais elles régulent également les mécanismes de stockage et de mobilisation des lipides [25]. Le rôle de toutes ces protéines n'a pas encore été complètement identifié. Les protéines spécifiques de la gouttelette lipidique les plus connues sont la périlipine et la cavéoline-1. Des mutations de ces protéines sont associées à des défauts lipolytiques et à des lipoatrophies plus ou moins sévères [26,27].

Les protéines CIDE (Cell death-inducing DNA fragmentation factor-45-like effector) sont également présentes au niveau de la gouttelette.

La fraction du stroma vasculaire : En plus des adipocytes, le tissu adipeux contient d'autres types cellulaires regroupés sous le terme de cellules du stroma vasculaire (SVF). Ces différents types cellulaires présents dans le tissu adipeux n'ont pas pour rôle de stocker les lipides, contrairement aux adipocytes. Il s'agit de fibroblastes, de pré-adipocytes, de cellules immunitaires, de cellules endothéliales et de cellules progénitrices [28-30].

Grâce à la cytométrie en flux associée à l'utilisation de fluorochromes appropriés, il est maintenant possible de séparer les différentes populations cellulaires de la fraction du stroma vasculaire selon leurs marqueurs membranaires. Actuellement, de nombreuses études s'intéressent à caractériser précisément ces types cellulaires et leurs fonctions. La caractérisation des cellules immunitaires du tissu adipeux est d'intérêt puisque ces populations évoluent au cours de la prise de poids et pourraient être impliquées dans le maintien du syndrome inflammatoire systémique à bas bruit associé à l'obésité.

Les cellules du stroma vasculaire sont largement impliquées dans l'activité sécrétoire du tissu adipeux (80% des sécrétions du tissu adipeux trouveraient leur origine dans ces cellules), et ces sécrétions pourraient se modifier au cours de la prise de poids. Compte tenu des effets pléiotropes des molécules sécrétées par le tissu adipeux, l'identification exacte des cellules qui les synthétisent parmi l'ensemble des différents types cellulaires composant le tissu adipeux, ainsi que la caractérisation des mécanismes pouvant réguler leur synthèse, sont indispensables.

d) La différenciation adipocytaire

L'adipogenèse ou différenciation adipocytaire est le processus permettant le passage du pré-adipocyte présent dans la fraction du stroma vasculaire en adipocyte mature, ce dernier n'ayant aucune capacité de division ni de prolifération. Ce processus prend place lors du développement du tissu adipeux chez le nouveau né, mais il est également possible, sous certaines conditions, d'observer chez l'adulte la formation de nouveaux adipocytes dans le cadre soit du renouvellement des adipocytes soit d'une prise de poids massive.

La différenciation adipocytaire est un processus séquentiel, durant lequel une série de modifications morphologiques, moléculaires et biochimiques prennent place [31].

La différenciation adipocytaire comprend des événements précoces et tardifs. Les événements précoces concernent le remodelage du cytosquelette et de la matrice extracellulaire. On assiste initialement à un changement de composition de la matrice extracellulaire qui évolue vers une structure de type « lame basale » (collagène IV, entactine et

laminine) [32]. Une phase d'expansion clonale, étape de réplication cellulaire, succède à ces remaniements matriciels. Ces événements précoces sont suivis de la différenciation terminale au cours de laquelle les adipocytes subissent des changements morphologiques majeurs, acquièrent leurs propriétés de synthèse des triglycérides, de lipolyse ainsi que leur activité sécrétoire et commencent à accumuler des lipides.

La régulation de l'adipogenèse est sous le contrôle de nombreux facteurs de transcription : C/EBP (CCAAT-enhancer-binding proteins), des PPARs (Peroxisome proliferator-activated receptor) et des protéines à motif HLH (SREBP-1c : sterol regulatory element binding protein-1c, ADD1 chez le rongeur: Adipocyte determination and differentiation factor 1) [33] qui sont activés de manière séquentielle et se régulent les uns les autres. Notons que l'expression de ces facteurs de transcription impliqués dans l'adipogenèse est également sous l'influence de facteurs environnants tels que l'insuline, les acides gras, le TNF α , la voie de signalisation Wnt... [34].

e) Renouvellement des adipocytes

Il a été longtemps admis que les adipocytes étaient des cellules qui ne se renouvelaient pas. En fait, les adipocytes présentent un renouvellement très lent. Les études de l'équipe de Peter Arner ont été les premières à mettre en évidence ce renouvellement et à le quantifier. Afin de mesurer un renouvellement aussi lent, cette équipe a utilisé une datation au carbone 14 et a pu mettre en évidence qu'en moyenne 10% des adipocytes du tissu adipeux humain sous-cutané étaient remplacés tous les ans [35,36].

f) Fonction de stockage

Le transport des acides gras : Le passage des acides gras, libérés par la lipolyse ou liés à l'albumine, à travers la membrane est encore discuté. Des phénomènes de diffusion passive, de « flip-flop », mais également des transporteurs spécifiques coexistent au niveau de la membrane plasmique des adipocytes. Différentes protéines peuvent intervenir dans ce transport : FAT (fatty acid translocase) / CD36, les FATPs (fatty acid transport proteins) et FABPm (fatty acid binding proteins).

Une fois dans la cellule, un autre transporteur prend en charge les acides gras. Il s'agit des FABPs (fatty acid binding protein). La protéine FABP4, produit du gène aP2, spécifique du tissu adipeux, faciliterait le transport des acides gras dans la cellule mais également orienterait les acides gras vers différentes régions cellulaires [37].

Afin d'être utilisés, les acides gras sont activés en acyl-CoA sous l'action de l'acyl-CoA synthétase et pris en charge par une ACBP (Acyl-CoA binding protein) pour leur trafic intracellulaire.

En période postprandiale, les acides gras vont principalement être stockés au niveau de la gouttelette lipidique. Cependant, un certain pourcentage d'entre eux pourra être oxydé au niveau de la mitochondrie via la voie de la β -oxydation. Contrairement au muscle squelettique, le tissu adipeux ne contribue pas de manière significative à l'oxydation des acides gras libres. L'orientation des acides gras vers l'une ou l'autre de ces voies serait en partie dépendante de l'action de certaines isoformes de l'Adipocyte acyl-CoA synthetase-1 (ACSL) [38].

Synthèse des triglycérides : Il existe deux voies de synthèse des triglycérides au sein de l'adipocyte, la ré-estérification des acides gras issus de la lipolyse intravasculaire et la lipogénèse de novo dont le précurseur est le citrate (figure 2).

Au cours de la ré-estérification, trois acides gras activés sont condensés sur un glycérol 3P par estérification successive et action des enzymes GPAT (glycérol phosphate acyl transférase), AGPAT (acylglycérolphosphate acyl transférase) et DGAT (diacylglycérol acyl transférase) [39]. Le produit final est un triglycéride [40]. Avant l'étape d'estérification, les acyl-CoA présents peuvent subir des étapes d'élongation et de désaturation au niveau du réticulum endoplasmique, permettant de réduire leur rigidité et ainsi améliorer leur stockage. Ces étapes sont assurées par des enzymes spécifiques telles que des désaturases (SCD1 (stéaroyl-coa désaturase 1) et des élongases (ELOVL (elongation of very long chain) [41].

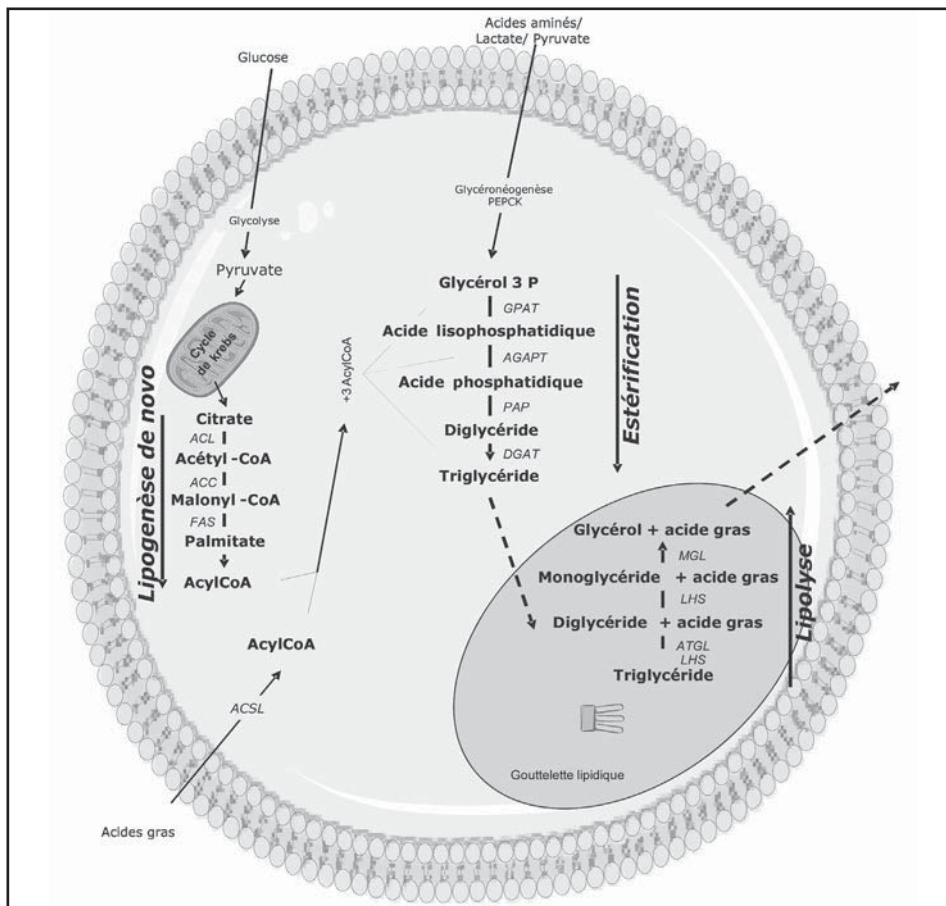


Figure 2 : Voies de synthèse et de dégradation des triglycérides au sein de l'adipocyte (M. Alligier, Thèse de Sciences, 2013).

ACC : Acetyl-CoA carboxylase, ACL : ATP citrate lyase, ACSL : AcylCoA synthétase long chain, AGPAT : acylglycérolphosphate acyl transférase, ATGL : Adipose Triglyceride lipase, DGAT : Diacylglycérol acyl transférase, FAS : Fatty acide synthase, LHS : Lipase hormono-sensible, MGL : Monoglyceride lipase, PAP : acide phosphatidique phosphatase, PEPCCK : phosphoenolpyruvate carboxykinase

La lipogenèse *de novo* est une autre voie de synthèse des triglycérides (figure 2). Cette voie est activée lorsque les processus oxydatifs fournissent plus d'énergie que nécessaire. Le terme de lipogenèse *de novo* désigne la néosynthèse d'acides gras à partir de précurseurs non lipidiques, principalement le glucose. Dans l'espèce humaine, la lipogenèse est majoritairement hépatique, alors que chez le rongeur elle s'effectue également dans le tissu adipeux blanc. Bien que la lipogenèse adipocytaire soit très peu active chez l'homme, le tissu adipeux possède les principales enzymes nécessaires à cette voie, FAS (Fatty acid synthase) et ACC α (Acetyl-CoA carboxylase), ainsi que les facteurs de transcription impliqués. Néanmoins, la lipogenèse même hépatique reste mineure comme source d'apport de triglycérides chez l'homme par rapport à la source alimentaire. Cette lipogenèse *de novo* serait stimulée dans des conditions où les apports énergétiques sont très importants, principalement sous forme de glucide ou de fructose [42,43]. Cette voie métabolique débute avec la transformation de l'acétyl-CoA en malonyl-CoA sous l'action de l'acétyl-CoA carboxylase. La FAS permet ensuite la synthèse d'un acide gras par condensation d'un acétyl-CoA sur un malonyl-CoA [40]. Plusieurs cycles sont nécessaires afin de constituer le squelette carboné de l'acide gras qui comprend entre 6 et 18 carbones. Différentes élongases et désaturases, présentes au niveau du réticulum endoplasmique, vont permettre l'allongement de la chaîne carbonée ainsi que l'introduction de doubles liaisons. Les acides gras nouvellement synthétisés sont ensuite estérifiés en triglycérides selon la voie décrite précédemment.

Régulation de la synthèse des triglycérides et de la lipogenèse : Les voies de synthèse des triglycérides sont soumises à un contrôle nutritionnel mais également pluri-hormonal. Selon les protéines impliquées dans ces voies, la régulation se fait à différents niveaux transcriptionnels ou traductionnels. L'insuline et le glucose induisent les enzymes de la lipogenèse et de la ré-estérification des acides gras, alors que le glucagon et les acides gras polyinsaturés les inhibent. L'action de l'insuline semble être médiée par le facteur de transcription SREBP-1c [44]. La synthèse des triglycérides est également stimulée *via* l'ASP (acylation stimulating protein). Cette protéine, synthétisée par l'adipocyte, est capable de stimuler la DGAT [45].

g) La lipolyse

Mécanisme d'action : A jeun, le tissu adipeux permet la fourniture à l'organisme de l'énergie nécessaire à sa survie grâce au processus complexe et finement régulé qu'est la lipolyse. Elle permet l'hydrolyse des triglycérides contenus dans la gouttelette lipidique des adipocytes en diglycérides, puis monoglycérides afin de former des acides gras et du glycérol (figure 2). Elle dépend de l'action séquentielle de 3 lipases principales : la lipase hormono-sensible (LHS), l'adipocyte triglycéride lipase (ATGL) et la monoglycéride lipase (MGL).

L'hydrolyse des triglycérides et des diglycérides a longtemps été décrite comme un phénomène dépendant exclusivement de l'action de la LHS. Il a été découvert que cette hydrolyse dépendait également de l'action de l'ATGL. Bien qu'étant capable *in vitro* d'hydrolyser les triglycérides, diglycérides et monoglycérides, *in vivo* la LHS agit de concert avec l'ATGL et la MGL pour une lipolyse optimale. Lorsque la lipolyse est stimulée, la LHS est phosphorylée et transportée au niveau de la gouttelette lipidique où elle va pouvoir procéder à l'hydrolyse des réserves lipidiques. L'ATGL est également transportée au niveau de la gouttelette lipidique lors de la stimulation de la lipolyse ; elle doit

être co-localisée avec la LHS pour agir. La dernière étape de la lipolyse requiert l'activité de la MGL. Elle hydrolyse les 2-monoglycérides en acide gras et glycérol. Cette enzyme n'est pas sous le contrôle hormonal de la lipolyse.

Contrôle de la lipolyse : la lipolyse est un phénomène finement régulé puisqu'un défaut d'activité lipolytique du tissu adipeux pourrait conduire à la rétention des lipides dans le tissu et donc à l'obésité. Inversement, une activité lipolytique importante conduirait à la libération par le tissu d'acides gras libres qui, si elle est associée à un défaut d'oxydation des lipides, contribuerait aux stockages ectopiques de ces lipides dans l'organisme.

Ce processus est régulé par de multiples signaux d'origine nerveuse, endocrine ou paracrine, qui agissent par l'intermédiaire de récepteurs membranaires spécifiques [46]. Ces différentes voies convergent vers la modulation des niveaux d'AMPc ou de GMPc qui influencent l'activité et la localisation de la LHS. Les principaux systèmes de régulation sont les catécholamines et l'insuline (figure 3).

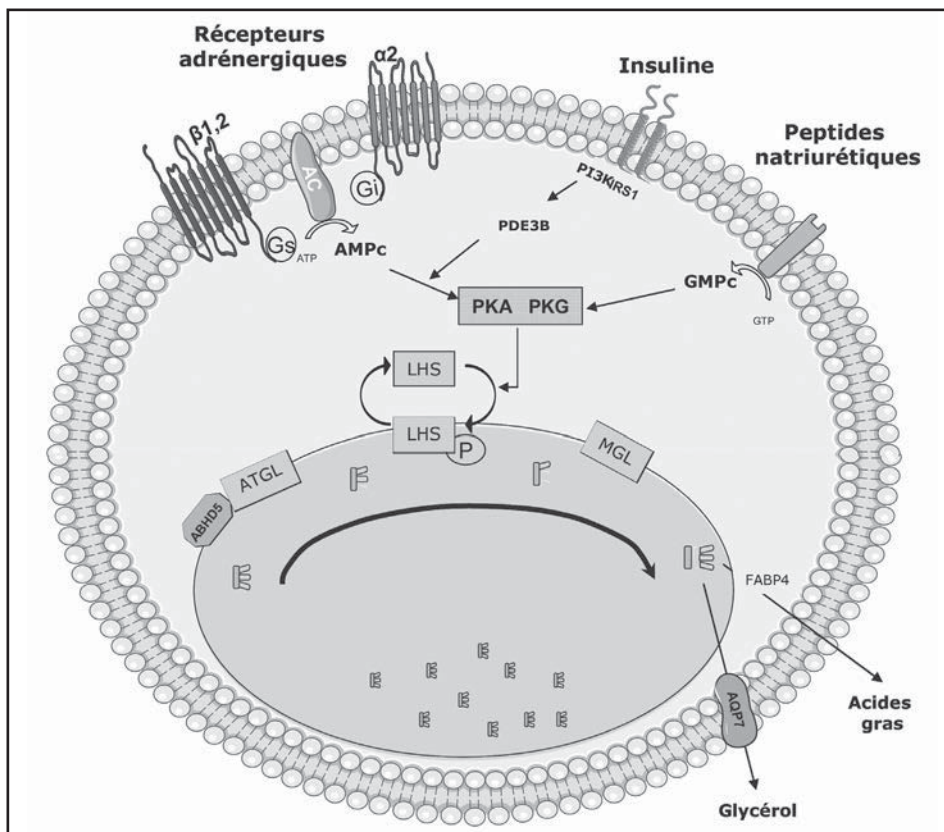


Figure 3 : Principales voies de régulation de la lipolyse au sein de l'adipocyte (M. Alligier, Thèse de Sciences, 2013).

ABHD5 : alpha/beta-hydrolase domain-containing protein 5, AC : Adénylate cyclase, AQP7 : Aquaporine 7, ATGL : Adipose triglyceride lipase, FABP4 : Fatty acid-binding protein 4, IRS1 : Insulin receptor substrates 1, LHS : Lipase hormono-sensible, MGL : Monoglycéride lipase, PDE3B : phosphodiesterase 3B, PI3K : phosphatidylinositol-3 kinase, PKA/G : Protéine kinase A/G.

En plus de ces deux grands modulateurs des réserves lipidiques de l'organisme, une nouvelle voie a été récemment découverte par l'équipe du Pr. Max Lafontan, impliquant les peptides natriurétiques [47]. La fixation de ces peptides à leur récepteur induit la formation de GMPc via l'action de la guanylate cyclase. L'augmentation de GMPc cytoplasmiques conduit à l'activation de la PKG (Protéine kinase G), permettant la phosphorylation de la LHS. Cette voie de régulation de la lipolyse est principalement sollicitée lors de l'exercice physique, au cours duquel on assiste à une augmentation de la concentration plasmatique de peptide natriurétique (ANP).

Certaines protéines constitutives de l'adipocyte, ou sécrétées par le tissu, vont agir pour moduler la lipolyse sans être impliquées directement dans l'hydrolyse des triglycérides. C'est le cas de la périlipine dont la phosphorylation par la PKA (protéine kinase A) lui permet des changements de configuration libérant ainsi une surface d'accès plus importante pour l'action de la LHS [48]. De même la cavéoline 1 pourrait directement interagir avec les sous-unités de la PKA et ainsi diminuer la phosphorylation de la périlipine conduisant à une inhibition de la lipolyse [49].

L'ABHD5 (alpha/beta-hydrolase domain-containing protein 5) est capable de moduler la lipolyse en se liant à l'ATGL. Cette protéine est fixée aux périlipines de la gouttelette lipidique lorsque les niveaux AMPc cytoplasmiques sont bas. En revanche, lorsque ces derniers augmentent, la PKA phosphoryle la périlipine et libère ainsi l'ABHD5 qui va se fixer sur l'ATGL et l'active [50]. Enfin, le TNF α (tumor necrosis factor α), mais également d'autres cytokines, l'IL6 (Interleukine 6), l'IL1 β (Interleukine 1 β), synthétisés par le tissu adipeux, peuvent également moduler la lipolyse. Ces cytokines, dont la sécrétion augmente dans l'obésité [51], contribueraient à augmenter la lipolyse en période basale [52,53].

h) Activité sécrétoire et endocrine du tissu adipeux

Le tissu adipeux est doué d'une activité sécrétoire importante, mais près de 30 ans furent nécessaires pour que cette fonction endocrine soit reconnue. La découverte de la première sécrétion adipocytaire remonte à 1964 avec la découverte par Martin Rodbell de la lipoprotéine lipase [54]. Puis en 1985, le groupe de Bruce Spiegelman a montré que le tissu adipeux était la source principale d'adipsine [55]. Mais la prise de conscience de ce phénomène n'a eu vraiment lieu qu'en 1994 avec la découverte de la leptine par le groupe de Jeffrey Friedman [56]. Depuis, l'activité sécrétoire du tissu adipeux a été clairement établie et à ce jour, la sécrétion de plus d'une cinquantaine de molécules biologiquement actives a été attribuée au tissu adipeux. Certaines de ces molécules ont un statut d'hormone, mais le tissu adipeux produit également d'autres facteurs protéiques ou lipidiques. Toutes ces molécules peuvent agir de façon systémique ou seulement localement (action paracrine ou autocrine). Ces sécrétions sont classiquement regroupées sous le terme d'adipokines ou adipocytokines. Toutefois, il est important de mentionner que les termes adipokines ou adipocytokines définissent des sécrétions issues exclusivement des adipocytes. Parmi le nombre considérable de sécrétions, la part revenant aux sécrétions de l'adipocyte semble faible. Seul 1/3 des sécrétions d'adipokines serait imputables à l'adipocyte. Différentes études montrent en effet que la fraction du stroma vasculaire, plus particulièrement les macrophages qui sont en nombre important dans le tissu adipeux des sujets obèses, sont responsables de la majorité des sécrétions du tissu adipeux [57].

Certaines molécules sont synthétisées strictement par les adipocytes ou les cellules de la fraction du stroma vasculaire et d'autres par les deux. Toutes ces molécules affectent la plupart des grandes fonctions de l'organisme :

- le métabolisme lipidique,
- la régulation de la balance énergétique et de la prise alimentaire,
- les réponses immunitaires,
- la sensibilité à l'insuline,
- le remodelage du tissu adipeux et l'angiogenèse,
- l'hémostase,
- la régulation de la fonction vasculaire et de la pression artérielle.

Il faut noter que les sécrétions d'adipokines mais également de cytokines ne sont pas équivalentes selon les dépôts de tissu adipeux. Certaines adipokines telles que la leptine seraient synthétisées principalement par le tissu adipeux sous-cutané [58], alors que d'autres seraient produites par le tissu adipeux viscéral. De plus, l'augmentation de la masse du tissu adipeux induit des modifications de son activité sécrétoire [59,60]. En effet, dans l'obésité, les sécrétions de cytokines du tissu adipeux, issues des adipocytes hypertrophiques et des cellules inflammatoires infiltrant le tissu adipeux, contribuent à la mise en place d'un état pro-inflammatoire chronique à bas bruit.

LE TISSU ADIPEUX AU COURS DE LA PRISE DE POIDS ET CHEZ L'OBÈSE

a) Le concept d'expansion limitée

Il a longtemps été pensé que le tissu adipeux, organe du corps humain présentant le plus grand potentiel à croître et à décroître, pouvait grossir sans aucune limitation, lorsque l'individu était soumis à une balance énergétique positive. Néanmoins, depuis ces 10 dernières années, le concept d'une expansion limitée du tissu adipeux a émergé et semblerait pouvoir expliquer les anomalies métaboliques associées à l'obésité [61-64].

Selon cette hypothèse, le tissu adipeux ne serait pas capable de stocker efficacement les lipides et de recruter de nouveaux adipocytes pour faire face à l'afflux de lipides. Ceci entraînerait la présence importante d'adipocytes hypertrophiques qui serait associée à la mise en place de deux phénomènes contribuant aux anomalies métaboliques de la prise de poids [64] :

- Un défaut de stockage des lipides par l'adipocyte : Les adipocytes hypertrophiques soumis à des apports excessifs fréquents seraient moins capables de stocker les lipides, conduisant donc à une fuite («spill-over») de lipides dans la circulation, augmentant ainsi la concentration des acides gras libres. Les autres organes tels que le foie, le muscle ou le pancréas seraient donc soumis à des excursions lipidiques prolongées, engendrant le stockage de ces lipides dans ces organes non prévus à cet effet. L'accumulation ectopique de ces lipides entraînerait la mise en place de l'insulino-résistance et, à plus long terme, le diabète de type 2 selon le mécanisme de lipotoxicité.
- Des sécrétions d'adipokines et/ou de cytokines pro-inflammatoires modifiées : Les sécrétions de certaines adipokines par les adipocytes mais également d'autres cellules

résidentes du tissu, principalement des cellules immunitaires, pourraient être altérées lorsque l'adipocyte est hypertrophique. Le large champ d'action de ces molécules sur le métabolisme du glucose et sur le métabolisme lipidique contribuerait à maintenir et à accentuer le dysfonctionnement des adipocytes et les anomalies métaboliques associées, limitant ainsi le développement harmonieux du tissu adipeux lors de la prise de poids.

Les causes du défaut de développement du tissu adipeux ne sont pas encore complètement élucidées, mais, les scientifiques du domaine incriminent de plus en plus le micro-environnement tissulaire de l'adipocyte qui pourrait conditionner le développement harmonieux du tissu et sa fonction [65,66]. En condition normale, un réel remodelage du tissu adipeux prendrait place au cours des processus de prise de poids. Des altérations de ce remodelage pourraient limiter l'expansion du tissu. Cette notion de remodelage englobe, à l'heure actuelle, des processus d'angiogenèse, de remodelage de la matrice extracellulaire mais aussi d'infiltration du tissu par des cellules inflammatoires [67]. La description de ces processus est complexe étant donné leur inter-dépendance étroite.

b) Remodelage péri-adipocytaire

L'angiogenèse : L'angiogenèse et l'adipogenèse sont des processus étroitement liés, ce qui explique que l'angiogenèse soit un des phénomènes qui puissent participer à limiter le processus d'expansion du tissu adipeux. En effet, afin de subvenir aux besoins en nutriments et en oxygène du tissu en développement, le réseau vasculaire va s'intensifier. Il a été montré chez le rongeur que l'inhibition de l'angiogenèse réduisait l'expansion du tissu adipeux et diminuait les anomalies métaboliques associées [68-70]. L'un des éléments initiateur de l'angiogenèse est l'hypoxie, qui conduit à une baisse de la pression partielle en oxygène au niveau tissulaire et cellulaire. L'hypertrophie cellulaire du tissu adipeux pourrait être responsable d'un état aigu d'hypoxie, lié à une augmentation de l'espace de diffusion de l'oxygène dans le tissu [71]. Chez l'obèse, il a été démontré que le débit sanguin du tissu adipeux était diminué [72], suggérant que les apports en oxygène et nutriments aux adipocytes devaient être inférieurs à ceux rencontrés chez une personne mince. Des mesures directes de l'oxygénation des tissus ont également mis en évidence une baisse de la pression partielle en oxygène ainsi qu'une diminution de la densité capillaire du réseau vasculaire d'individus obèses. Il est à noter que la pression partielle en oxygène est inversement corrélée aux marqueurs pro-inflammatoires, suggérant que l'hypoxie induite par l'hypertrophie adipocytaire pourrait non seulement limiter l'expansion du tissu adipeux mais aussi favoriser l'état inflammatoire associé à l'obésité [67,73]. Des anomalies dans la mise en place de ces processus angiogéniques pourraient alors concourir à limiter le développement du tissu adipeux, en freinant le recrutement de nouveaux adipocytes. L'origine de ces anomalies reste encore à identifier. Néanmoins, on peut penser que ces anomalies pourraient être liées aux modifications des sécrétions du tissu adipeux lorsque les adipocytes sont hypertrophiques. En effet, le tissu adipeux sécrète tout un ensemble de facteurs pro- et anti-angiogéniques susceptibles de réguler les processus d'angiogenèse (Ang-1 ou 2 (angiopœtine 1 ou 2), récepteur Tie-2). Par exemple, le tissu adipeux synthétise et sécrète le VEGF (Vascular endothelial growth factor) qui est le facteur pro-angiogénique initiateur du processus d'angiogenèse. De plus, il a été démontré que certaines adipokines, telles que la leptine ou l'adiponectine, peuvent intervenir dans l'angiogenèse [61]. La modification des niveaux de sécrétion de ces molécules pourrait donc contribuer à limiter l'angiogenèse.

Le remodelage de la matrice extracellulaire : L'organisation architecturale du tissu adipeux est devenue récemment un sujet de recherche spécifique. En effet, l'observation microscopique de la structure du tissu adipeux d'individus obèses a permis de mettre en évidence des dépôts de fibrose au sein de ce tissu, suggérant que des modifications de la matrice pouvaient être associées à des modifications de la masse du tissu adipeux. Une étude de l'équipe du Pr. Clément a mis en évidence que ces dépôts de fibrose sont plus importants au niveau du tissu adipeux viscéral que du tissu adipeux sous-cutané chez les individus obèses [74]. De plus, la même étude a mis en évidence que les dépôts de fibrose n'étaient pas équivalents quantitativement et qualitativement selon les dépôts de tissu adipeux. En effet, le tissu adipeux sous-cutané présente de larges faisceaux de fibres collagènes traversantes alors que la fibrose du tissu adipeux épiploïque se présente sous la forme de faisceaux plus fins entourant des structures lobulaires. La quantité de fibrose du tissu adipeux viscéral est associée négativement à la concentration de triglycérides et à la taille cellulaire des adipocytes. Ceci suggère que la fibrose dans le tissu adipeux épiploïque pourrait limiter la taille des adipocytes. Enfin, cette même étude [74] a également mis en évidence que la quantité de fibrose du tissu adipeux sous-cutané était corrélée négativement à la perte de masse grasse chez des individus obèses après chirurgie bariatrique. Les auteurs suggèrent donc que la matrice extracellulaire pourrait contribuer à limiter la perte de masse grasse.

D'autres études ont comparé les transcriptomes des tissus adipeux de sujets minces et obèses, analysés par puces à ADN, et ont mis en évidence de grandes différences concernant les gènes liés à la matrice extracellulaire, dont l'expression était fortement corrélée à l'indice de masse corporelle ainsi qu'à plusieurs marqueurs de l'inflammation [75]. Dans cette même étude [75], il a été démontré qu'une perte de poids drastique s'accompagnait de la modification de l'expression génique de plus de 200 gènes en lien avec la matrice extracellulaire et son remodelage. Chez le rongeur, une étude en cinétique de prise de poids a permis de mettre en évidence que cette dernière s'accompagnait de dépôts de collagène dans le tissu adipeux et de l'apparition de marqueurs pro-inflammatoires [76]. Des études de surnutrition chez l'homme ont également mis en évidence des modifications de l'expression de gènes codant pour des protéines de la matrice extracellulaire dans le tissu adipeux [77,78]. Une de ces études s'est principalement intéressée au collagène VI [79]. Elle a mis en évidence la présence de ce collagène dans le tissu adipeux chez l'homme, et montré que son niveau d'expression était corrélé à l'indice de masse corporelle et l'importance de la masse grasse. De plus, les sujets ayant les niveaux d'expression du collagène VI les plus élevés étaient ceux qui possédaient le plus de tissu adipeux viscéral et le plus de marqueurs inflammatoires.

Toutes ces études suggèrent que l'obésité s'accompagne d'une accumulation de collagène dans le tissu adipeux, qui pourrait nuire à l'élasticité du tissu et comprimer ainsi les adipocytes déjà hypertrophiés. En effet, bien que la matrice extracellulaire permette aux adipocytes de maintenir leur intégrité face à la pression de la gouttelette lipidique, des dépôts matriciels excessifs entraîneraient une rigidité de l'environnement péri-adipocytaire. La matrice extracellulaire pourrait alors exercer des forces de compression sur l'adipocyte induisant un stress mécanique, limitant le développement ou l'expansion du tissu adipeux en période de balance énergétique positive.

Infiltration de cellules immunitaires : Il est important de rappeler que l'obésité est actuellement considérée comme une maladie inflammatoire chronique à bas bruit. Les

individus obèses présentent des concentrations circulantes élevées de certains marqueurs pro-inflammatoires pouvant être à l'origine d'anomalies métaboliques associées à la prise de poids. Plusieurs tissus peuvent être responsables de ces sécrétions. Classiquement, le foie et les organes lymphoïdes sont considérés comme étant les principaux organes responsables du niveau global d'inflammation. Cependant, plusieurs données récentes laissent à penser que le tissu adipeux est en fait le principal tissu à incriminer [80,81]. En effet, les adipocytes et les cellules inflammatoires présentes dans la fraction du stroma vasculaire du tissu adipeux sont capables de synthétiser des molécules pro-inflammatoires telles que le TNF α ou l'IL6. La mise en évidence d'une infiltration importante de cellules inflammatoires chez les individus obèses, suggère l'implication de ces cellules dans la mise en place et le maintien de cette inflammation à bas bruit [82]. Deux études parues en 2003 [83,84], ont démontré que le développement du tissu adipeux s'accompagnait d'une infiltration macrophagique. Cette infiltration est corrélée à l'indice de masse corporelle mais également à l'hypertrophie adipocytaire. La perte de poids s'accompagne d'une réduction drastique du nombre de cellules inflammatoires [85]. Ces premières données ont donc suggéré le rôle important des cellules inflammatoires dans le remodelage du tissu adipeux lors de la prise de poids. Depuis, de nombreuses études se sont intéressées aux causes de l'infiltration macrophagique, à son rôle, et aux conséquences de la présence de macrophages dans le tissu adipeux.

L'observation microscopique du tissu adipeux a permis de mettre en évidence que les macrophages infiltrés se concentraient autour des adipocytes hypertrophiques, formant ainsi des structures caractéristiques en couronne. A la vue de ces résultats, l'équipe de Cinti a émis l'hypothèse que les macrophages étaient recrutés dans le tissu adipeux lors de son développement pour permettre l'élimination des volumineux adipocytes hypertrophiques qui seraient des cellules en voie de mort cellulaire [86]. L'étude menée par Strissel *et al.* [76] renforce ces données. Une étude, sur un modèle transgénique inductible de lipotrophie, a permis de confirmer que la mort massive des adipocytes s'accompagnait d'une rapide accumulation de macrophages [87]. Lors de la mort des adipocytes, les macrophages phagocytent donc les membranes cellulaires mais également la gouttelette lipidique. Bien que les mécanismes initiateurs de l'infiltration macrophagique lors de la prise de masse grasse ne soient pas encore tous complètement élucidés, il a été mis en évidence que les adipocytes hypertrophiques «en souffrance» présenteraient des sécrétions altérées, notamment des chémokines pro-inflammatoires, telles que MCP-1 (Monocyte chemoattractant protein 1), capables de recruter les monocytes circulant et d'induire leur infiltration dans le tissu adipeux [82]. A ce jour, MCP-1 et son récepteur CCR2 (Chemokine (C-C motif) receptor 2) représentent la principale voie identifiée de recrutement des macrophages dans le tissu adipeux. Son invalidation chez le rongeur diminue le recrutement des macrophages et limite également l'insulino-résistance associée à un régime riche en lipides.

Une autre cause potentielle de l'initiation du recrutement des macrophages serait l'hypoxie liée à l'hypertrophie adipocytaire. Des études ont mis en évidence que des adipocytes en culture soumis à une hypoxie sécrétaient des molécules inflammatoires (MIF : Macrophage migration inhibitory factor) capables de recruter des macrophages [88].

Les acides gras qui échappent à la voie de ré-estérification («spill-over») peuvent également jouer un rôle dans le recrutement des macrophages [89]. En effet, en se liant aux

récepteurs TLR4 (Toll-like receptor 4) des cellules inflammatoires déjà présentes dans le tissu, ils sont capables d'activer une réponse pro-inflammatoire, conduisant donc à un relargage accru de cytokines pro-inflammatoires. De cette manière, les macrophages déjà sur place auto-entretiennent l'infiltration macrophagique du tissu adipeux. Notons que certaines sécrétions macrophagiques comme le TNF α , possèdent une action lipolytique conduisant la libération accrue d'acides gras capables de stimuler les cellules inflammatoires via leur récepteur TLR4, enclenchant ainsi un cercle vicieux.

Outre le nombre total de macrophages, leur phénotype est également un élément déterminant. En effet, il apparaît que les macrophages peuvent exister sous deux principales formes dans le tissu : M1 ou M2. Le phénotype ou polarisation M2 correspond à un phénotype qualifié d'anti-inflammatoire, alors que la polarisation M1 représente un phénotype pro-inflammatoire. Il existerait un basculement (« switch ») de phénotype lors de la prise de poids, les macrophages passant du phénotype M2 au phénotype M1, avec sécrétion accrue de cytokines pro-inflammatoires [90]. Inversement, lors de la perte de poids, qui est associée à de nettes améliorations métaboliques, le phénotype des macrophages bascule à nouveau vers le phénotype M2, diminuant ainsi les sécrétions de cytokines pro-inflammatoires.

En plus des macrophages, des études récentes indiquent que d'autres types de cellules immunitaires pourraient infiltrer le tissu adipeux et coordonner la réponse inflammatoire au sein de ce tissu. Certains types de lymphocytes T pourraient être présents dans le tissu avant même l'infiltration macrophagique. Ces données suggèrent que la réaction inflammatoire pourrait être coordonnée en premier lieu par les lymphocytes T puis par les macrophages [91].

Néanmoins, il est important de souligner que les études qui mettent en évidence une infiltration de cellules immunitaires ont été réalisées chez des individus obèses. Les études de surnutrition chez l'homme, qui permettent de mettre en évidence les mécanismes d'adaptation précoces au cours de la prise de poids, ne mettent généralement pas en évidence d'infiltration de cellules immunitaires au cours d'une prise de poids modérée [78,92], ni même de changement dans l'abondance d'autres types de cellules immunitaires. Il semble donc que l'infiltration par les cellules immunitaires, en particulier les macrophages, soit un élément relativement tardif au cours de la prise de poids et non un facteur causal ou initial dans le développement de la masse grasse [78].

Les processus, permettant le remodelage optimal du tissu adipeux lors de la prise de poids, ne sont pas encore clairement identifiés. Ce remodelage qui semble être un phénomène très coordonné et finement régulé, devrait permettre la constitution d'un environnement péri-adipocytaire propice à son fonctionnement. Il semblerait néanmoins, qu'en condition de prise de poids massive, ces mécanismes soient dépassés et puissent conduire à limiter l'expansion du tissu adipeux, à la fois en réduisant le recrutement de nouveaux adipocytes, mais également en favorisant la présence d'adipocytes hypertrophiques dysfonctionnels. A l'heure actuelle, les processus angiogéniques ainsi que le remodelage de la matrice extracellulaire sont les deux principaux phénomènes impliqués dans la limite de l'expansion de ce tissu. Les cellules inflammatoires infiltrées dans le tissu semblent également être des acteurs importants de ce phénomène.

CONCLUSION

L'étude des aspects physiologiques et physiopathologiques du tissu adipeux au cours des ces deux dernières décennies a permis de placer le tissu adipeux au centre de la régulation du métabolisme énergétique.

Le tissu adipeux était jusqu'à lors considéré comme le lieu du stockage des lipides. En fait, il apparaît être un véritable organe endocrine, capable de sécréter des hormones indispensables à l'équilibre énergétique. De plus, il s'agit d'un tissu plastique qui au cours de la prise de poids ne se remplit pas passivement de lipides, mais se remodèle et s'adapte.

Néanmoins, sans que l'on n'en connaisse encore clairement les causes, les modifications morphologiques et fonctionnelles du tissu adipeux au cours de la prise de poids, semblent être responsable de la mise en place des anomalies métaboliques associées à l'obésité, notamment le syndrome inflammatoire à bas bruit.

L'ensemble des connaissances actuelles place donc le tissu adipeux comme organe au centre des pathologies cardio-métaboliques. Il apparaît donc nécessaire que la recherche scientifique continue ses efforts quant à la compréhension du fonctionnement de ce tissu dans le but de trouver de nouvelles stratégies thérapeutiques adaptées dans la lutte contre l'obésité et ses maladies associées.

¹ Université catholique de Louvain, Louvain Drug Research Institute, Metabolism and Nutrition Research Group, Av. E. Mounier, 73 Box B1.73.11, B-1200 Brussels, Belgium ;

² Centre de Recherche en Nutrition Humaine Rhône-Alpes, Centre Hospitalier Lyon Sud, 69310 Pierre Bénite, France ;

³ Centre Européen pour la Nutrition et la Santé, Centre Hospitalier Lyon Sud, 69310 Pierre Bénite, France ;

⁴ Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud-Charles Mérieux, Laboratoire de Biochimie du Centre Hospitalier Lyon Sud, CarMeN INSERM U1060-Université Claude Bernard Lyon 1, 69495 Pierre-Bénite, France.

Adresse pour la correspondance : Professeur Martine Laville, Centre de Recherche en Nutrition Humaine Rhône-Alpes, Centre Hospitalier Lyon Sud, 69310 Pierre Bénite, France.

Adresse mail : martine.laville@chu-lyon.fr

■ THE ADIPOSE TISSUE: COLOUR, LOCALIZATION, FUNCTIONS
■ AND OTHER NEW DATA

■ by **Maud ALLIGIER¹, Kévin SEYSSEL^{2,3,4}, Emmanuel DISSE^{2,3,4},**
■ **Martine LAVILLE²** (Lyon, France and Louvain, Belgium)

■ ABSTRACT

■ *Although adipose tissue has long been considered as a simple lipid storage tissue, it is now recognized as a heterogeneous and complex organ as much on the cell and tissue level as on the organism level. Its various functions depend of its location, its colour and its environment. Brown adipose tissue produces heat and contributes to the energy balance. There is*

- currently a renewed scientific interest for this tissue due to its possible therapeutic implications. White adipose tissue is the principal place of energy storage in the body. This tissue contributes to synthesize and hydrolyze triglycerides and also secretes adipokines. Its subcutaneous or visceral localisation gives it different properties. Adipose tissue and its ability to expansion play a key role in the complications of obesity. Numerous tissue dysfunctions might be involved like inflammation, hypoxia, abnormalities angiogenesis and abnormalities of remodeling of the extracellular matrix. This review reports the current set of physiological and pathophysiological aspects of adipose tissue whose knowledge is constantly changing.

Key-words: Gwhite adipose tissue, brown adipose tissue, brite adipose tissue, obesity, adipocyte, lipolysis, lipogenesis, inflammation, adipose tissue expansion, adipose tissue remodeling.

BIBLIOGRAPHIE

1. Van Marken Lichtenbelt W.D., J.W. Vanhommerig, N.M. Smulders et al : Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med* 2009, **360** : 1500-1508. - 2. Nedergaard J., T. Bengtsson, B. Cannon: Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007, **293** : E444-E452. - 3. Cypess A.M., S. Lehman, G. Williams et al : Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med* 2009, **360** : 1509-1517. - 4. Mirbolooki M.R., C.C. Constantinescu, M.L. Pan et al : Quantitative assessment of brown adipose tissue metabolic activity and volume using 18F-FDG PET/CT and β 3-adrenergic receptor activation. *EJNMMI Res* 2011, **1** : 30. - 5. Orava J., P. Nuutila, M.E., Lidell et al : Different metabolic responses of human brown adipose tissue to activation by cold and insulin. *Cell Metab* 2011, **14** : 272-279. - 6. Virtanen K.A., M.E. Lidell, J. Orava et al: Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med* 2009, **360** : 1518-1525. - 7. Hany T.F., E. Gharehpapagh, E.M., Kamel et al : Brown adipose tissue: a factor to consider in symmetrical tracer uptake in the neck and upper chest region. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002, **29** : 1393-1398. - 8. Giralt M., F. Villarroya : White, brown, beige/brite: different adipose cells for different functions ? *Endocrinology* 2013. - 9. Smorlesi A., A. Frontini, A. Giordano et al : The adipose organ: white-brown adipocyte plasticity and metabolic inflammation. *Obes Rev* 2012, **13 Suppl 2** : 83-96. - 10. Becerril S., J. Gómez-Ambrosi, M. Martín et al : Role of PRDM16 in the activation of brown fat programming. Relevance to the development of obesity. *Histol Histopathol* 2013. - 11. Wu J., P. Cohen, B.M. Spiegelman : Adaptive thermogenesis in adipocytes : is beige the new brown? *Genes Dev* 2013, **27** : 234-250. - 12. Cinti S. : The adipose organ at a glance. *Dis Model Mech* 2012, **5** : 588-594. - 13. Wajchenberg B.L. : Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000, **21** : 697-738. - 14. Bjørndal B., L. Burri, V. Staalesen et al : Different adipose depots: their role in the development of metabolic syndrome and mitochondrial response to hypolipidemic agents. *J Obes* 2011, **2011** : 490650. - 15. Vague J. : The Degree of Masculine Differentiation of Obesities A factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956, **4** : 20-34. - 16. Després J.P. : Intra-abdominal obesity: an untreated risk factor for Type 2 diabetes and cardiovascular disease. *J Endocrinol Invest* 2006, **29** : 77-82. - 17. Després J.P., S. Moorjani, P.J. Lupien et al : Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990, **10** : 497-511. - 18. Pouliot M.C., J.P. Després, A. Nadeau et al : Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes* 1992, **41** : 826-834. - 19. Després J.P., I. Lemieux, J. Bergeron et al : Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008, **28** : 1039-1049. - 20. Snijder M.B., J.M. Dekker, M. Visser et al : Trunk fat and leg fat have independent and opposite associations with fasting and postload glucose levels: the Hoorn study. *Diabetes Care* 2004, **27** : 372-377. - 21. Van Pelt R.E., C.M. Jankowski, W.S. Gozansky et al : Lower-body adiposity and metabolic protection in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, **90** : 4573-4578. - 22. Martin M.L., M.D. Jensen : Effects of body fat distribution on regional lipolysis in obesity. *J Clin Invest* 1991, **88** : 609-613. - 23. Romanski S.A., R.M. Nelson, M.D. Jensen : Meal fatty acid uptake in adipose tissue: gender effects in nonobese humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000, **279** : E455-E462. - 24. Fujimoto T., R.G. Parton : Not just fat: the structure and function of the lipid droplet. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2011, **3**. - 25. Tansey J.T., C. Sztalryd, E.M. Hlavin et al : The central role of perilipin in lipid metabolism and adipocyte lipolysis. *IUBMB Life* 2004, **56** : 379-385. - 26. Tansey J.T., C. Sztalryd, J. Gruiá-Gray et al : Perilipin ablation results in a lean mouse with aberrant adipocyte lipolysis, enhanced leptin production, and resistance to diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, **98** : 6494-6499. - 27. Kim

C.A., M. Delépine, E. Boutet et al : Association of a homozygous nonsense caveolin-1 mutation with Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, **93** : 1129-1134. - **28. Curat C.A., A. Miranville, C. Sengenès et al** : From blood monocytes to adipose tissue-resident macrophages: induction of diapodesis by human mature adipocytes. *Diabetes* 2004, **53** : 1285-1292. - **29. Miranville A., C. Heeschen, C. Sengenès et al** : Improvement of postnatal neovascularization by human adipose tissue-derived stem cells. *Circulation* 2004, **110** : 349-355. - **30. Sengenès C., K. Lomède, A. Zakaroff-Girard et al** : Preadipocytes in the human subcutaneous adipose tissue display distinct features from the adult mesenchymal and hematopoietic stem cells. *J Cell Physiol* 2005, **205** : 114-122. - **31. Loftus T.M., M.D. Lane** : Modulating the transcriptional control of adipogenesis. *Curr Opin Genet Dev* 1997, **7** : 603-608. - **32. Lilla J., D. Stickens, Z. Werb** : Metalloproteases and adipogenesis: a weighty subject. *Am J Pathol* 2002, **160** : 1551-1554. - **33. Rosen E.D., C.J. Walkey, P. Puigserver et al** : Transcriptional regulation of adipogenesis. *Genes Dev* 2000, **14** : 1293-1307. - **34. Ailhaud G.** : Molecular mechanisms of adipocyte differentiation. *J Endocrinol* 1997, **155** : 201-202. - **35. Spalding K.L., E. Arner, P.O. Westermark et al** : Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature* 2008, **453** : 783-787. - **36. Arner P., Spalding K.L.** : Fat cell turnover in humans. *Biochem Biophys Res Commun* 2010, **396** : 101-104. - **37. Helledie T., M. Antonius, R.V. Sorensen et al** : Lipid-binding proteins modulate ligand-dependent trans-activation by peroxisome proliferator-activated receptors and localize to the nucleus as well as the cytoplasm. *J Lipid Res* 2000, **41** : 1740-1751. - **38. Ellis J.M., L.O. Li, P.C. Wu et al** : Adipose acyl-CoA synthetase-1 directs fatty acids toward beta-oxidation and is required for cold thermogenesis. *Cell Metab* 2010, **12** : 53-64. - **39. Takeuchi K., K. Reue** : Biochemistry, physiology, and genetics of GPAT, AGPAT, and lipin enzymes in triglyceride synthesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009, **296** : E1195-E1209. - **40. Large V., O. Peroni, D. Letexier et al** : Metabolism of lipids in human white adipocyte. *Diabetes Metab* 2004, **30** : 294-309. - **41. Jakobsson A., R. Westerberg, A. Jacobsson** : Fatty acid elongases in mammals: their regulation and roles in metabolism. *Prog Lipid Res* 2006, **45** : 237-249. - **42. Acheson K.J., Y. Schutz, T. Bessard et al** : Glycogen storage capacity and de novo lipogenesis during massive carbohydrate overfeeding in man. *Am J Clin Nutr* 1988, **48** : 240-247. - **43. Minehira K., V. Bettschart, H. Vidal et al** : Effect of carbohydrate overfeeding on whole body and adipose tissue metabolism in humans. *Obes Res* 2003, **11** : 1096-1103. - **44. Osborne T.F.** : Sterol regulatory element-binding proteins (SREBPs): key regulators of nutritional homeostasis and insulin action. *J Biol Chem* 2000, **275** : 32379-32382. - **45. Cianflone K., Z. Xia, L.Y. Chen** : Critical review of acylation-stimulating protein physiology in humans and rodents. *Biochim Biophys Acta* 2003, **1609** : 127-143. - **46. Langin D.** : Control of fatty acid and glycerol release in adipose tissue lipolysis. *C R Biol* 2006, **329** : 598-607, discussion 653-655. - **47. Sengenès C., M. Berlan, I. De Glisezinski et al** : Natriuretic peptides: a new lipolytic pathway in human adipocytes. *FASEB J* 2000, **14** : 1345-1351. - **48. Lafontan M., D. Langin** : Lipolysis and lipid mobilization in human adipose tissue. *Prog Lipid Res* 2009, **48** : 275-297. - **49. Cohen A.W., B. Razani, W. Schubert et al** : Role of caveolin-1 in the modulation of lipolysis and lipid droplet formation. *Diabetes* 2004, **53** : 1261-1270. - **50. Granneman J.G., H.P.H. Moore, R.L. Granneman et al** : Analysis of lipolytic protein trafficking and interactions in adipocytes. *J Biol Chem* 2007, **282** : 5726-5735. - **51. Hotamisligil G.S., P. Arner, J.F. Caro et al** : Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995, **95** : 2409-2415. - **52. Rydén M., E. Arvidsson, L. Blomqvist et al** : Targets for TNF-alpha-induced lipolysis in human adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2004, **318** : 168-175. - **53. Bastard J.P., M. Maachi, C. Lagathu et al** : Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006, **17** : 4-12. - **54. Rodbell M.** : Metabolism of isolated fat cells. Effects of hormones on glucose metabolism and lipolysis. *J Biol Chem* 1964, **239** : 375-380. - **55. Cook K.S., D.L. Groves, H.Y. Min, et al** : A developmentally regulated mRNA from 3T3 adipocytes encodes a novel serine protease homologue. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985, **82** : 6480-6484. - **56. Zhang Y., R. Proenca, M. Maffei et al** : Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994, **372** : 425-432. - **57. Fain J.N., D.S. Tichansky, A.K. Madan** : Most of the interleukin 1 receptor antagonist, cathepsin S, macrophage migration inhibitory factor, nerve growth factor, and interleukin 18 release by explants of human adipose tissue is by the non-fat cells, not by the adipocytes. *Metab Clin Exp* 2006, **55** : 1113-1121. - **58. Van Harmelen V., S. Reynisdottir, P. Eriksson et al** : Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women. *Diabetes* 1998, **47** : 913-917. - **59. Lafontan M., M. Berlan** : Do regional differences in adipocyte biology provide new pathophysiological insights? *Trends Pharmacol Sci* 2003, **24** : 276-283. - **60. Skurk T., C. Alberti-Huber, C. Herder et al** : Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, **92** : 1023-1033. - **61. Kim J.Y., E. Van de Wall, M. Laplante et al** : Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *J Clin Invest* 2007, **117** : 2621-2637. - **62. Tan C.Y., A. Vidal-Puig** : Adipose tissue expandability: the metabolic problems of obesity may arise from the inability to become more obese. *Biochem Soc Trans* 2008, **36** : 935-940. - **63. Lionetti L., M.P. Mollica, A. Lombardi et al** : From chronic overnutrition to insulin resistance: the role of fat-storing capacity and inflammation. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009, **19** : 146-152. - **64. Virtue S., A. Vidal-Puig** : Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the Metabolic Syndrome--an allostatic perspective. *Biochim Biophys Acta* 2010, **1801** : 338-349. - **65. Lee M.J. Y., Wu, S.K. Fried** : Adipose tissue remodeling

in pathophysiology of obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010, **13** : 371-376. - **66. Sun K., C.M. Kusminski, P.E. Scherer** : Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest* 2011, **121** : 2094-2101. - **67. Rutkowski J.M., K.E. Davis, P.E. Scherer** : Mechanisms of obesity and related pathologies: the macro- and microcirculation of adipose tissue. *FEBS J* 2009, **276** : 5738-5746. - **68. Rupnick M.A., D. Panigrahy, C.Y. Zhang et al** : Adipose tissue mass can be regulated through the vasculature. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002, **99** : 10730-10735. - **69. Fukumura D., A. Ushiyama, D.G. Duda et al** : Paracrine regulation of angiogenesis and adipocyte differentiation during in vivo adipogenesis. *Circ Res* 2003, **93** : e88-e97. - **70. Bråkenhielm E., R. Cao, B. Gao et al** : Angiogenesis inhibitor, TNP-470, prevents diet-induced and genetic obesity in mice. *Circ Res* 2004, **94** : 1579-1588. - **71. Brahimi-Horn M.C., J. Chiche, J. Pouyssegur** : Hypoxia signalling controls metabolic demand. *Curr Opin Cell Biol* 2007, **19** : 223-229. - **72. Summers L.K., J.S. Samra, S.M. Humphreys et al** : Subcutaneous abdominal adipose tissue blood flow: variation within and between subjects and relationship to obesity. *Clin Sci* 1996, **91** : 679-683. - **73. Ye J., Z. Gao, J. Yin et al** : Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007, **293** : E1118-1128. - **74. Divoux A., J. Tordjman, D. Lacasa et al** : Fibrosis in human adipose tissue: composition, distribution, and link with lipid metabolism and fat mass loss. *Diabetes* 2010, **59** : 2817-2825. - **75. Henegar C., J. Tordjman, V. Achard et al** : Adipose tissue transcriptomic signature highlights the pathological relevance of extracellular matrix in human obesity. *Genome Biol* 2008, **9** : R14. - **76. Strissel K.J., Z. Stancheva, H. Miyoshi et al** : Adipocyte death, adipose tissue remodeling, and obesity complications. *Diabetes* 2007, **56** : 2910-2918. - **77. Shea J., C.R. French, J. Bishop et al** : Changes in the transcriptome of abdominal subcutaneous adipose tissue in response to short-term overfeeding in lean and obese men. *Am J Clin Nutr* 2009, **89** : 407-415. - **78. Alligier M., E. Meugnier, C. Debard et al** : Subcutaneous adipose tissue remodeling during the initial phase of weight gain induced by overfeeding in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, **97** : E183-E192. - **79. Pasarica M., B. Gowronska-Kozak, D. Burket et al** : Adipose tissue collagen VI in obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, **94** : 5155-5162. - **80. Hotamisligil G.S., N.S. Shargill, B.M. Spiegelman** : Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993, **259** : 87-91. - **81. Trayhurn P., I.S. Wood** : Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004, **92** : 347-355. - **82. Weisberg S.P., D. Hunter, R. Huber et al** : CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. *J Clin Invest* 2006, **116** : 115-124. - **83. Weisberg S.P., D. McCann, M. Desai et al** : Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003, **112** : 1796-1808. - **84. Xu H., G.T. Barnes, Q. Yang et al** : Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003, **112** : 1821-1830. - **85. Canello R., C. Henegar, N. Viguerie et al** : Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes* 2005, **54** : 2277-2286. - **86. Cinti S., G. Mitchell, G. Barbatelli et al** : Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res* 2005, **46** : 2347-2355. - **87. Pajvani U.B., M.E. Trujillo, T.P. Combs et al** : Fat apoptosis through targeted activation of caspase 8 : a new mouse model of inducible and reversible lipotrophy. *Nat Med* 2005, **11** : 797-803. - **88. Hosogai N., A. Fukuhara, K. Oshima et al** : Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes* 2007, **56** : 901-911. - **89. Itoh M., T. Suganami, R. Hachiya et al** : Adipose tissue remodeling as homeostatic inflammation. *Int J Inflamm* 2011, 2011 : 720926. - **90. Lumeng C.N., J.L. Bodzin, A.R. Saltiel** : Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest* 2007, **117** : 175-184. - **91. Nishimura S., I. Manabe, M. Nagasaki et al** : CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med* 2009, **15** : 914-920. - **92. Tam C.S., A. Viardot, K. Clément et al** : Short-term overfeeding may induce peripheral insulin resistance without altering subcutaneous adipose tissue macrophages in humans. *Diabetes* 2010, **59** : 2164-2170.

NOTES