

Le tissu adipeux : un acteur majeur du syndrome inflammatoire de l'obésité ?

C. Poitou, K. Clément

Inserm, Nutriomique U755, 75004 Paris, France; Université Pierre et Marie Curie-Paris 6-faculté de médecine, Les Cordeliers, 75004 Paris, France ; AP-HP, Pitié Salpêtrière, service de Nutrition, place du parvis Notre-Dame, Hôtel-Dieu 75004 Paris, France.

Tel 00 (1) 4234 8453

fax 00 (1) 4051 00 57

<http://www.ea3502.org/>

Titre courant : Inflammation et obésité

Résumé

Le concept de l'existence d'un état inflammatoire chronique de bas niveau au cours de l'obésité pouvant intervenir dans la physiopathologie de la maladie et de ses nombreuses complications fait l'objet d'intenses investigations depuis quelques années. Le nombre de molécules reliées à l'inflammation, dont les concentrations circulantes s'élèvent chez l'obèse, ne cesse de croître. Il s'agit de protéines de la phase aiguë de l'inflammation, d'interleukines et de cytokines entre autres. La perte de poids entraîne généralement une diminution de ces facteurs inflammatoires dans la circulation sanguine. Des travaux récents ont montré que le tissu adipeux exprime de nombreux facteurs pro- et anti-inflammatoires et contribue vraisemblablement à l'augmentation de leurs taux circulants chez l'obèse. Des études cellulaires et histologiques ont montré que les gènes de l'inflammation sont exprimés principalement dans la fraction non adipocytaire du tissu adipeux, appelée fraction stroma vasculaire, et notamment par les macrophages infiltrant de façon substantielle ce tissu au cours de l'obésité. Autour des concepts reliés à l'inflammation chez l'obèse, sont abordées dans cette revue les hypothèses concernant les mécanismes de l'infiltration macrophagique du tissu adipeux et les conséquences locales et systémiques de cette inflammation dans l'obésité.

CONTEXTE

Rappel historique

Le concept de l'existence d'une inflammation provenant du tissu adipeux et son rôle dans l'obésité et la résistance à l'insuline, a été démontré pour la première fois par l'équipe de Gokan Hotamisligil à Boston en 1993 [1]. Cette étude a montré la production constitutive de facteurs proinflammatoires par le tissu adipeux, en particulier le TNF α (tumor necrosis factor alpha) et l'augmentation significative de l'expression de ces facteurs dans les adipocytes d'animaux obèses. Si le TNF α est neutralisé par le récepteur TNF α soluble, on observe une amélioration de la sensibilité à l'insuline chez ces animaux. Ces observations ont souligné l'existence d'un lien entre une cytokine pro-inflammatoire produite par le tissu adipeux et l'insulinorésistance.

L'inhibiteur de l'activation du plasminogène (PAI-1), faisant partie des protéines de la phase aiguë de l'inflammation, a aussi été particulièrement étudié ces 15 dernières années. Une élévation des niveaux plasmatiques du PAI-1 est observée chez les sujets obèses. En diminuant la fibrinolyse, cette élévation de PAI-1 pourrait contribuer au risque augmenté d'événements thrombotiques, particulièrement chez les malades avec une obésité abdominale. Des associations entre les niveaux plasmatiques de PAI-1, le diabète de type 2 et l'accumulation de graisse viscérale ont été suggérées. Ces travaux ont ouvert un nouveau champ de recherche dans le domaine de l'inflammation au cours de l'obésité, qui a pris des proportions encore plus importantes après la découverte, en 1994, de la leptine, cytokine du tissu adipeux, ayant un rôle fondamental dans la régulation du poids. Le concept d'adipocytokine ou adipokine a été proposé pour qualifier des molécules de l'inflammation produites par le tissu adipeux, susceptibles de circuler et d'avoir une action systémique [2]. Parmi celles-ci on distingue des substances produites

spécifiquement par le tissu adipeux (comme l'adiponectine) et d'autres produites en abondance par ce tissu mais qui ne lui sont pas spécifiques (comme le PAI-I, le TNF α , l'Interleukine 6 (IL6)).

Inflammation systémique « bas grade » et modulation par la perte de poids chez l'obèse

L'obésité est depuis peu considérée comme un état inflammatoire chronique évoluant à bas bruit, à l'instar de nombreuses pathologies qui lui sont associées comme l'athérosclérose, le diabète de type II et certaines maladies hépatiques entre autres. Ce concept repose sur le fait que les sujets obèses présentent une augmentation modérée, mais chronique, des taux circulants de médiateurs de l'inflammation eux-mêmes associés à une augmentation des risques cardiovasculaires. Il est décrit chez l'obèse une élévation des concentrations circulantes des protéines de la phase aiguë de l'inflammation comme le fibrinogène, la protéine C-réactive (CRP), le sérum amyloïde de type A (SAA), du PAI-1 comme cité ci-dessus, ou encore de l'alpha-1 glycoprotéine acide et de l'antagoniste du récepteur de l'IL1 (IL-1Ra), et de cytokines comme l'IL6 et le TNF α . Dans plusieurs études, les taux circulants de plusieurs molécules comme ceux du TNF α ou de l'IL6 sont corrélés à l'augmentation de masse grasse. Le nombre des molécules contribuant à caractériser l'inflammation bas grade chez l'obèse ne cesse d'augmenter depuis plusieurs années. Il s'agit d'un véritable « cocktail » de molécules reliées à l'inflammation dont les taux s'élèvent modérément au cours de l'obésité.

Un autre élément marquant est la modulation de ces facteurs au cours de la perte de poids. La perte de poids induite par une restriction calorique plus ou moins sévère diminue les taux circulants de CRP, TNF α et d'IL6 chez l'obèse. Nous avons retrouvé ces modifications dans une cohorte d'une soixantaine de sujets massivement obèses. Après un an d'une perte de poids de 30% du poids initial en moyenne, nous avons observé une forte diminution du fibrinogène et la CRP (marqueurs non spécifiques), ainsi que du SAA, de l'orosomucoïde, de l'IL6, du TNF α et une élévation de l'adiponectine [3,4]. La cinétique de diminution est différente d'une molécule à l'autre. Par exemple, alors que le sérum amyloïde A ou la CRP diminuent rapidement après l'intervention chirurgicale de façon très corrélée, l'IL6 diminue plus tardivement [5]. L'amaigrissement se caractérise donc par une diminution des marqueurs de l'inflammation circulants qui pourrait être en rapport avec l'amélioration des complications cardiovasculaires et de la résistance à l'insuline [6].

ORIGINE DE L'INFLAMMATION

Contribution du tissu adipeux

Classiquement, le foie et les organes lymphoïdes sont considérés comme les sources principales de production de facteurs inflammatoires. Cependant, une série de données récentes montre que le tissu adipeux exprime également de nombreux facteurs pro- et anti-inflammatoires et contribue vraisemblablement à l'augmentation de leurs taux circulants chez l'obèse. Il est actuellement difficile de savoir dans quelles proportions. Le tissu adipeux produit donc des cytokines inflammatoires (TNF α , TGF β , interféron γ , IL1, IL6, IL10 et IL8), des facteurs du complément, des chimiokines (MIP1 α , MCP1) et diverses autres biomolécules, comme le PAI-1 (revue dans : [7]). Nous avons montré récemment que le tissu adipeux produit des protéines de la phase aiguë de l'inflammation comme les différentes isoformes du sérum amyloïde A [4]. L'expression et la production de certains de ces facteurs par le tissu adipeux humain sont augmentées au cours de l'obésité, comme le TNF α , le TGF β , IL-1Ra, IL6 et IL8. A l'inverse, l'obésité est associée à une diminution de la production d'adiponectine. L'accroissement du tissu adipeux de l'obèse conduit donc à un déséquilibre dans la production et la sécrétion de molécules anti et proinflammatoires, en faveur des facteurs pro-inflammatoires [8] [22].

La contribution de la masse grasse dans le changement du profil inflammatoire chez l'homme, particulièrement lors de la perte de poids restait peu connue, jusqu'à des travaux récents impliquant notre équipe et un consortium de génomique fonctionnelle français sur l'obésité. Nous avons étudié l'effet d'une perte de poids modérée induite par un régime basse calorie sur l'expression d'un large panel de gènes dans le tissu adipeux chez des femmes obèses [9]. Une centaine de facteurs reliés à l'inflammation varient significativement après une restriction calorique de 4 semaines (41 % augmentent et 59 % diminuent). Ces

gènes appartiennent à 12 familles fonctionnelles comportant les cytokines, les interleukines, les facteurs reliés au complément, les protéines de la phase aiguë et les molécules impliquées dans les contacts cellule-cellule ou cellule-matrice extracellulaire. L'expression des gènes codant pour les facteurs de la phase aiguë de l'inflammation est majoritairement diminuée après perte de poids alors que les autres catégories fonctionnelles sont représentées de façon égale dans les groupes de gènes surexprimés et sous-exprimés [9]. Après 4 semaines de régime, induisant une perte de poids de 5 à 6 kg, le profil pro-inflammatoire du tissu adipeux des sujets se rapproche étroitement de celui des sujets non obèses pourtant très éloignés sur le plan des phénotypes cliniques et biologiques. Cette amélioration du profil inflammatoire se traduit non seulement par une diminution de l'expression des facteurs pro-inflammatoires mais aussi par une augmentation de l'expression de facteurs anti-inflammatoires comme l'IL10 ou l'IL1-Ra. Ce changement de profil inflammatoire du tissu adipeux pourrait fournir un support biologique à l'observation d'une amélioration des anomalies métaboliques lors d'un amaigrissement, même lorsque la perte de poids est modérée.

Adipocyte ou cellules du stroma vasculaire?

Le tissu adipeux blanc est composé de plusieurs types cellulaires: des adipocytes, d'une part, et, d'autre part, diverses cellules, dont des pré-adipocytes, histiocytes, fibroblastes, cellules endothéliales et des macrophages (CD14+/CD31+), habituellement regroupés sous le terme de « fraction stroma vasculaire » (FSV) (Figure 1). L'origine cellulaire précise des différents facteurs inflammatoires du tissu adipeux fait débat. L'isolement et l'analyse des différentes fractions cellulaires indiquent que les adipocytes expriment et secrètent *in vitro* des cytokines comme le TNF α [1] et l'IL6 [10]. Nous avons montré également que les sérum amyloïdes, par exemple, sont sécrétés par l'adipocyte [4]. Cependant l'importance de la fraction stroma vasculaire dans la production de facteurs inflammatoires par le tissu adipeux est maintenant reconnue [11]. Des travaux récents chez l'homme et chez l'animal suggèrent d'ailleurs que la sécrétion de molécules liées à l'inflammation par les macrophages de la FSV puisse jouer un rôle particulièrement délétère chez l'obèse (revue dans : [7,12]).

Les macrophages du tissu adipeux

Des travaux publiés par des équipes américaines et françaises ont montré que le tissu adipeux blanc de sujets obèses est la cible d'une infiltration macrophagique et que cette infiltration est liée à l'indice de masse corporelle (IMC) et à l'hypertrophie adipocytaire [13-15]. Des ressemblances dans les profils d'expression génique entre macrophages et adipocytes ont aussi été rapportées. Il a été proposé que les adipocytes puissent exercer des propriétés macrophagiques dans un environnement inflammatoire, témoignant ainsi de leur flexibilité de leur phénotype [16,17]. Cependant, des expériences de chimères avec la moelle osseuse de souris ont démontré que les macrophages infiltrant le tissu adipeux proviennent majoritairement de la moelle osseuse [13]. Ces expériences laissent penser que les macrophages du tissu adipeux ne dérivent pas d'une différenciation « *in situ* » des préadipocytes mais plutôt des monocytes circulants qui infiltrent ce tissu, attirés par de puissants facteurs chimio attractants. Il n'est cependant pas exclu que ces deux phénomènes puissent coexister dans le tissu adipeux.

Notre équipe a montré que les macrophages infiltrant le tissu adipeux humain de sujets obèses se disposent typiquement en « rosettes » ou « couronnes » autour des adipocytes et parfois se fusionnent en cellules géantes. Ce phénotype étonnant témoigne vraisemblablement d'une activée inflammatoire locale [18]. Ces macrophages expriment des marqueurs caractéristiques d'« activation » comme le CD68, CD87 et l'IL12A. De plus, l'analyse de coupes de tissu adipeux obtenu chez des femmes massivement obèses avant et après chirurgie de réduction gastrique a révélé une réduction très significative de l'infiltration macrophagique en réponse à une perte de poids importante et rapide (Figure 2). Ces observations sont en faveur d'une origine macrophagique des facteurs de l'inflammation chez l'obèse et indiquent que leur régulation par la restriction calorique repose sur une disparition partielle des macrophages du tissu adipeux après perte de poids. Des expériences de séparation cellulaire ont montré que plusieurs gènes de l'inflammation dont l'expression est modulée au cours de la perte de poids étaient principalement

exprimés dans la FSV et les macrophages. Des modifications de phénotype des macrophages au cours de la perte de poids sont aussi possibles [18].

Tissu adipeux profond ou sous cutané?

La distribution anatomique du tissu adipeux apparaît comme un indicateur important des altérations métaboliques et cardiovasculaires. Classiquement, l'excès de masse adipeuse dans les parties hautes du corps (obésité androïde) constitue un facteur de risque de diabète de type II, d'hypertension, de désordres lipidiques et de maladies cardiovasculaires, contrairement à l'obésité gynoïde (excès de masse adipeuse dans les parties basses du corps) sans grande incidence métabolique [19,20]. Or le tissu adipeux exprime des spécificités territoriales en particulier dans l'expression et la sécrétion de leptine, produite principalement par les adipocytes des tissus sous cutanés [21]. A l'inverse, la production d'IL6 et de PAI-1 serait plus élevée dans les tissus adipeux profonds [10,22]. Les différences dans les capacités de production de ces molécules par le tissu adipeux sous cutané ou plus profond (viscéral) et l'abondance respective de ces tissus contribuent certainement à des risques différents de développement des complications métaboliques et cardiovasculaires [23]. Certains dépôts adipeux particuliers, comme le tissu adipeux péricardiaque de sujets présentant des maladies cardiovasculaires, expriment un profil inflammatoire en l'absence d'obésité. Ces dépôts adipeux présentent donc une réaction inflammatoire strictement locale, en relation avec la pathologie de l'organe ou du tissu adjacent [24].

MECANISMES DE L'INFILTRATION MACROPHAGIQUE

Les mécanismes facilitant l'infiltration macrophagique et l'activation des macrophages dans le tissu adipeux sont vraisemblablement multiples. Des signaux paracrines, autocrines et endocrines aussi bien que modifications mécaniques (c.-à-d. liée à l'hypertrophie et l'hyperplasie) peuvent jouer un rôle dans de tels phénomènes. De nombreuses chemokines, telles que MCP-1 et CSF-1 (colony stimulating factor 1), et des cytokines spécialisées peuvent être impliquées dans le recrutement des macrophages dans le tissu adipeux (Figure 3). Des études *in vitro* suggèrent que la leptine favorise l'adhésion de macrophages dérivés des monocytes sur les cellules endothéliales du tissu adipeux [15]. Ces observations soulèvent la possibilité d'une action locale de ces deux adipokines, exerçant des effets inverses ou antagonistes quant au recrutement des macrophages dans le tissu adipeux (Figure 3). Des molécules d'adhésion, comme les sélectines et les intégrines, encore peu explorées dans le tissu adipeux, peuvent aussi intervenir sur l'attraction macrophagique.

Les études exploratoires d'expression géniques à large échelle fournissent des pistes quant aux acteurs moléculaires impliqués dans ces processus. Ces analyses révèlent que des molécules attractrices et leur récepteur sont particulièrement mobilisés lors des changements de poids [18]. Les niveaux d'expression de molécules d'attraction comme MCP-1, CSF-3 et du gène PLAUR sont fortement augmentés dans le tissu adipeux de sujets obèses et diminuent après perte du poids [18]. Chez l'animal, il a été montré très récemment que la délétion du gène codant pour le récepteur CCR2 de MCP-1 améliore le profil proinflammatoire induit dans le tissu adipeux par le régime gras et diminue l'infiltration macrophagique. Ce modèle démontre l'implication directe de CCR2 et de son ligand MCP1 dans l'accumulation de macrophages du tissu adipeux.

L'hypoxie, dont les effets géniques sont relayés par le facteur de transcription HIF-1 α , contribue probablement aussi à l'attraction des macrophages. En faveur de cette hypothèse, nous avons montré que HIF-1 α , et plusieurs de ses gènes cibles sont surexprimés dans le tissu adipeux de l'obèse et diminués en réponse à la perte de poids [18]. L'hypoxie tissulaire est une cause classique d'attraction et de maintien des macrophages dans certaines tumeurs et dans la plaque d'athérome. Ces observations suggèrent que le tissu adipeux de l'obèse puisse présenter des zones hypoxiques favorisant localement l'expression de facteurs attractants, soit par un effet direct, soit indirectement *via* la surproduction locale de leptine dont le gène est inductible par HIF-1 [25,26].

Le stress du réticulum endoplasmique et le stress oxydant apparaissent comme de nouveaux mécanismes moléculaires reliant l'obésité à l'insulino-résistance et au diabète et sont aussi susceptibles d'intervenir dans le maintien de l'inflammation locale.

CONSEQUENCES DE L'INFILTRATION MACROPHAGIQUE

Conséquence sur la biologie du tissu adipeux

Bien qu'à notre connaissance, aucune étude n'ait visé à définir systématiquement le rôle des macrophages du tissu adipeux, il existe plusieurs pistes.

Nous avons observé chez l'obèse que les macrophages entourent les adipocytes métaboliquement inactifs (contenant dans leur cytoplasme de granules de lipofuscine), suggérant la possibilité d'une phagocytose des cellules adipeuses métaboliquement déficientes [18]. Plus récemment, un rôle « adipophagique » des macrophages du tissu adipeux a également été proposé sur la base d'observations ultrastructurales [27]. Ces cellules pourraient ainsi exercer leur rôle « classique » d'élimination des cellules mortes ou moribondes et participer à l'intégrité du tissu adipeux (Figure 4).

Plusieurs expérimentations suggèrent que l'infiltration macrophagique peut ainsi modifier la biologie des adipocytes. Récemment notre équipe a montré que des milieux conditionnés produits par des monocytes sanguins activés par le LPS ou des macrophages sélectionnés à partir du tissu adipeux diminuent l'adipogénèse et augmentent le statut inflammatoire des préadipocytes [28].

Parmi ces molécules inflammatoires produites par la FSV, le TNF α exerce un puissant effet inhibiteur sur la différenciation adipocytaire. Ce même TNF α et d'autres cytokines, comme l'IL6 ou encore l'IL1, pourraient favoriser la résistance à l'insuline des cellules adipocytaires. Acides gras et TNF α , dérivés des adipocytes et des macrophages, respectivement, pourraient organiser une boucle paracrine aggravant le profil proinflammatoire du tissu adipeux [29].

Conséquences systémiques

L'accumulation de macrophages dans le tissu adipeux chez l'obèse peut vraisemblablement contribuer à l'augmentation des concentrations systémiques de certaines cytokines inflammatoires. Ces molécules peuvent agir à distance de leur site de production et sont susceptibles de constituer un lien moléculaire entre tissu adipeux et les complications métaboliques, cardiovasculaires, voire même hépatiques associées à l'obésité. Les relations avec la sensibilité à l'insuline et l'athérosclérose ont été le plus étudiées. Le TNF α , l'IL 6, aussi bien que la résistine, sont produits par les macrophages activés [30] et peuvent directement contribuer aux mécanismes d'altération de la sensibilité à l'insuline dans différents tissus [31,32]. Chez des patients diabétiques, les niveaux circulants de résistine et du récepteur soluble du TNF α sont très corrélés. Outre leurs effets métaboliques, la leptine et l'adiponectine, produites par l'adipocyte, participent aux processus athérogéniques. L'adiponectine peut supprimer les réponses inflammatoires locales et la prolifération des cellules musculaires lisses ainsi que la transformation des macrophages en cellules spumeuses au site des plaques d'athérome. La surexpression d'adiponectine chez des souris déficientes en apolipoprotéine E (modèle usuel d'une susceptibilité accrue à l'athérosclérose), réduit les plaques d'athérome [33]. Or le TNF α et l'IL-6 inhibent la production d'adiponectine, favorisant la baisse des niveaux circulante chez l'obèse et augmentant ainsi le risque cardiovasculaire.

Les relations entre l'infiltration macrophagique du tissu adipeux et la sécrétion de leptine par l'adipocyte sont à caractériser chez l'homme. Les souris déficientes en leptine (ob/ob) sur un fond génétique de déficience en récepteur LDL (LDL R $^{-/-}$) sont plus susceptibles de développer de larges plaques athérosclérotiques que les souris LDL R $^{-/-}$ sans déficience en leptine. Les souris ob/ob/LDL R $^{-/-}$ ont cependant des niveaux très élevés de cholestérol lorsqu'on les compare aux souris LDL R $^{-/-}$ avec des niveaux normaux de leptine. Selon l'équipe de Ziad Mallat à Lariboisière, devant de tel niveau de cholestérol, des lésions athérosclérotiques beaucoup plus importantes sont attendues. Ainsi, la carence en leptine dans le modèle LDL R $^{-/-}$ aurait plutôt un effet relativement protecteur.

Il est vraisemblable que bien d'autres facteurs puissent relier l'expansion du tissu adipeux chez le sujet obèse aux complications associées à l'obésité, et plus particulièrement les maladies cardiovasculaires. Nous avons comparé le profil d'expression génique du tissu adipeux de sujets obèses à celui de sujets non obèses à l'aide des puces à ADN. Parmi les gènes significativement surexprimés dans le tissu adipeux des sujets obèses et fortement corrélés à la corpulence figure la cathepsine S (CTSS), une cystéine protéase qui a été impliquée dans les processus athérogéniques chez l'homme et l'animal. Nous avons montré que

la CTSS est exprimée, sécrétée et régulée par des facteurs inflammatoires (lipopolysaccharides, TNF- α et IL-1 β) dans le tissu adipeux humain L'environnement microinflammatoire du tissu adipeux au cours de l'obésité augmenterait donc la sécrétion de CTSS. Dans le sang, la cathepsine S circule à des niveaux équivalents de ceux de la leptine et les taux circulants de CTSS sont également fortement corrélés à la corpulence des sujets [34]. Lors de l'amaigrissement, les taux circulant de CTSS et d'expression de la protéine dans le tissu adipeux diminuent significativement en rapport avec la diminution de l'indice de masse corporelle [35]. Ce travail montre que la CTSS est un nouveau bio marqueur d'adiposité. Comme tenu de ses propriétés biochimiques, elle pourrait relier l'expansion de la masse grasse aux processus athérogéniques dans l'obésité, une hypothèse qu'il faut cependant démontrer [18].

Conclusion

La découverte de l'existence de processus inflammatoires « bas grade » ouvre de nouvelles perspectives dans la recherche des mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement de l'obésité, son évolution, son maintien, la résistance à la perte de poids qui caractérise l'obésité installée et ses complications multiples. Un enjeu futur sera d'identifier les mécanismes et les conséquences de l'infiltration des cellules de l'inflammation dans le tissu adipeux humain, ainsi que les molécules susceptibles de lier l'obésité à ses complications. En effet, la modulation de facteurs de l'inflammation pourrait représenter à l'avenir de nouvelles stratégies thérapeutiques pour le traitement des pathologies associées à l'obésité.

Bibliographie

- [1] Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259 (5091):87-91.
- [2] Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004;92 (3):347-55.
- [3] Poitou C, Lacorte JM, Coupaye M, Bertrais S, Bedel JF, Lafon N, Bouillot JL, Galan P, Borson-Chazot F, Basdevant A, Coussieu C, Clement K. Relationship between single nucleotide polymorphisms in leptin, IL6 and adiponectin genes and their circulating product in morbidly obese subjects before and after gastric banding surgery. *Obes Surg* 2005;15 (1):11-23.
- [4] Poitou C, Viguerie N, Canello R, De Matteis R, Cinti S, Stich V, Coussieu C, Gauthier E, Courtine M, Zucker JD, Barsh GS, Saris W, Bruneval P, Basdevant A, Langin D, Clement K. Serum amyloid A: production by human white adipocyte and regulation by obesity and nutrition. *Diabetologia* 2005;48 (3):519-28.
- [5] Poitou C, Coussieu C, Rouault C, Coupaye M, Canello R, Bedel JF, Gouillon M, Bouillot JL, Oppert JM, Basdevant A, Clement K. Serum amyloid A: a marker of adiposity-induced low-grade inflammation but not of metabolic status. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14 (2):309-18.
- [6] Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, D'Andrea F, Molinari AM, Giugliano D. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 2002;105 (7):804-9.
- [7] Bouloumie A, Curat CA, Sengenès C, Lolmede K, Miranville A, Busse R. Role of macrophage tissue infiltration in metabolic diseases. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005;8 (4):347-54.
- [8] Trayhurn P. Adipose tissue in obesity--an inflammatory issue. *Endocrinology* 2005;146 (3):1003-5.
- [9] Clement K, Viguerie N, Poitou C, Carette C, Pelloux V, Curat CA, Sicard A, Rome S, Benis A, Zucker JD, Vidal H, Laville M, Barsh GS, Basdevant A, Stich V, Canello R, Langin D. Weight loss regulates inflammation-related genes in white adipose tissue of obese subjects. *Faseb J* 2004;18 (14):1657-69.
- [10] Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83 (3):847-50.

- [11] Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004;145 (5):2273-82.
- [12] Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112 (12):1785-8.
- [13] Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112 (12):1796-808.
- [14] Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;112 (12):1821-30.
- [15] Curat CA, Miranville A, Sengenès C, Diehl M, Tonus C, Busse R, Bouloumie A. From blood monocytes to adipose tissue-resident macrophages: induction of diapedesis by human mature adipocytes. *Diabetes* 2004;53 (5):1285-92.
- [16] Cousin B, Munoz O, Andre M, Fontanilles AM, Dani C, Cousin JL, Laharrague P, Casteilla L, Penicaud L. A role for preadipocytes as macrophage-like cells. *Faseb J* 1999;13 (2):305-12.
- [17] Charriere G, Cousin B, Arnaud E, Andre M, Bacou F, Penicaud L, Casteilla L. Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity. *J Biol Chem* 2003;278 (11):9850-5.
- [18] Cancellò R, Henegar C, Viguerie N, Taleb S, Poitou C, Rouault C, Coupaye M, Pelloux V, Hugol D, Bouillot JL, Bouloumie A, Barbatelli G, Cinti S, Svensson PA, Barsh GS, Zucker JD, Basdevant A, Langin D, Clement K. 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 (8):2277-86.
- [19] Ducimetiere P, Richard JL. The relationship between subsets of anthropometric upper versus lower body measurements and coronary heart disease risk in middle-aged men. The Paris Prospective Study. I. *Int J Obes* 1989;13 (1):111-21.
- [20] Donahue RP, Abbott RD. Central obesity and coronary heart disease in men. *Lancet* 1987;2 (8569):1215.
- [21] Van Harmelen V, Reynisdottir S, Eriksson P, Thorne A, Hoffstedt J, Lonnqvist F, Arner P. Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women. *Diabetes* 1998;47 (6):913-7.
- [22] Bastelica D, Morange P, Berthet B, Borghi H, Lacroix O, Grino M, Juhan-Vague I, Alessi MC. Stromal cells are the main plasminogen activator inhibitor-1-producing cells in human fat: evidence of differences between visceral and subcutaneous deposits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22 (1):173-8.
- [23] Lafontan M, Berlan M. Do regional differences in adipocyte biology provide new pathophysiological insights? *Trends Pharmacol Sci* 2003;24 (6):276-83.
- [24] Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, Sarov-Blat L, O'Brien S, Keiper EA, Johnson AG, Martin J, Goldstein BJ, Shi Y. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 2003;108 (20):2460-6.
- [25] Grosfeld A, Andre J, Hauguel-De Mouzon S, Berra E, Pouyssegur J, Guerre-Millo M. Hypoxia-inducible factor 1 transactivates the human leptin gene promoter. *J Biol Chem* 2002;277 (45):42953-7.
- [26] Guerre-Millo M, Grosfeld A, Issad T. Leptin is a hypoxia-inducible gene. *Obes Res* 2002;10 (8):856; author reply 7-8.
- [27] Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, Wang S, Fortier M, Greenberg AS, Obin MS. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res* 2005;46 (11):2347-55.
- [28] Lacasa D, Taleb S, Keophiphath M, Miranville A, Clement K. Macrophage-Secreted Factors Impair Human Adipogenesis: Involvement of Proinflammatory State in Preadipocytes. *Endocrinology* 2006.

- [29] Suganami T, Nishida J, Ogawa Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25 (10):2062-8.
- [30] Lehrke M, Reilly MP, Millington SC, Iqbal N, Rader DJ, Lazar MA. An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *PLoS Med* 2004;1 (2):e45.
- [31] Trayhurn P, Wood IS. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem Soc Trans* 2005;33 (Pt 5):1078-81.
- [32] Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol* 2004;15 (11):2792-800.
- [33] Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol* 2003;14 (6):561-6.
- [34] Taleb S, Lacasa D, Bastard JP, Poitou C, Canello R, Pelloux V, Viguerie N, Benis A, Zucker JD, Bouillot JL, Coussieu C, Basdevant A, Langin D, Clement K. Cathepsin S, a novel biomarker of adiposity: relevance to atherogenesis. *Faseb J* 2005;19 (11):1540-2.
- [35] Taleb S, Canello R, Poitou C, Rouault C, Sellam P, Levy P, Bouillot JL, Coussieu C, Basdevant A, Guerre-Millo M, Lacasa D, Clement K. Weight loss reduces adipose tissue cathepsin S and its circulating levels in morbidly obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91 (3):1042-7.

Légendes des figures

Figure 1: Différents types cellulaires du tissu adipeux

A Schéma explicatif des types cellulaires composants le tissu adipeux

B Image microscopique du tissu adipeux d'obèse (femme, IMC 50) infiltré par les macrophages (microscopie lumière, 100X, en bas).

Figure 2 : Modification de l'infiltration macrophagique dans le tissu adipeux de l'obèse au cours de l'amaigrissement.

a) Pourcentage des macrophages infiltrés dans le TA (%MTA) de patients massivement obèses avant/après perte du poids (Pre/Post) et dans le TA de sujets non obèses (nonOB) (***) $P < 0.001$;

b) Diminution individuelle avant/après perte de poids induite par chirurgie bariatrique (PreOP/PostOP) dans le TA de 17 patients massivement obèses (***) $P < 0.001$.

Figure 3 : Hypothèses sur les mécanismes d'infiltration macrophagique dans le tissu adipeux

Figure modifiée d'après la revue de Anne Bouloumié 2005

Figure 4 : Conséquence locale et systémique de l'infiltration macrophagique dans l'obésité

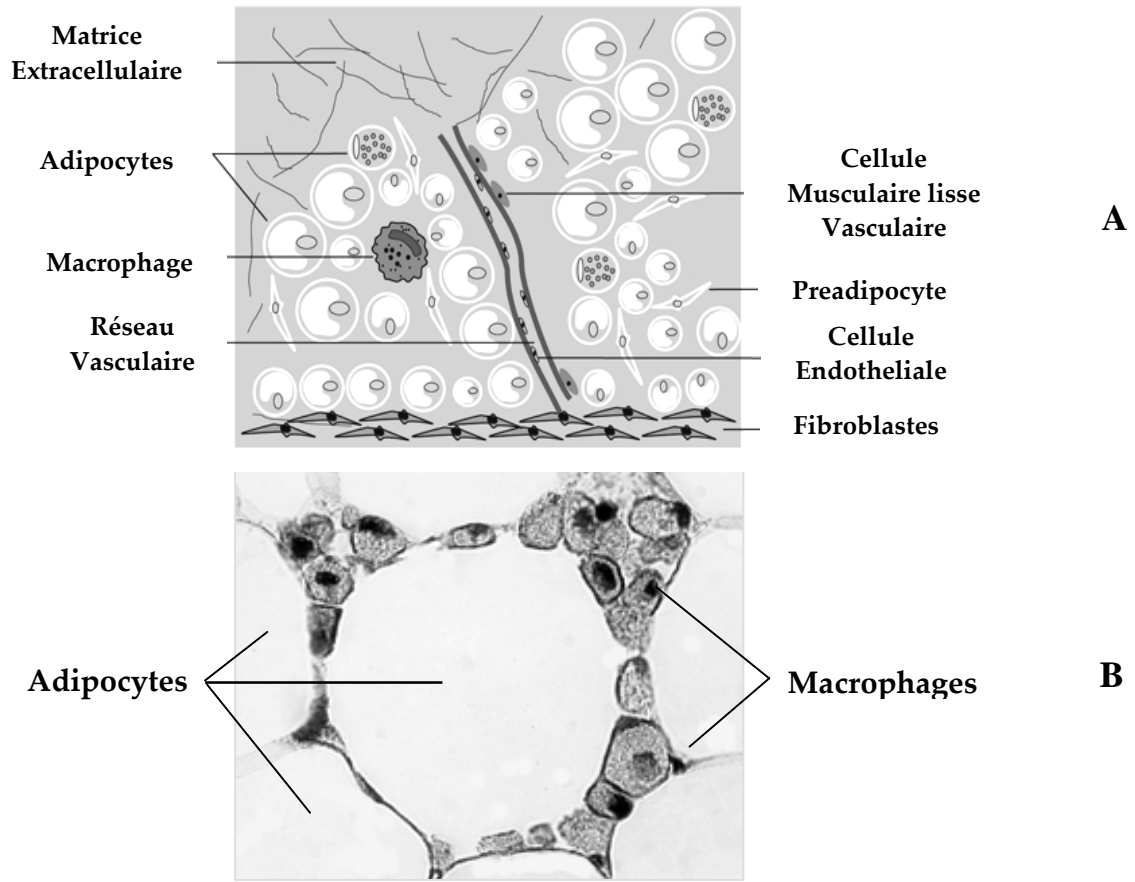


Figure 1

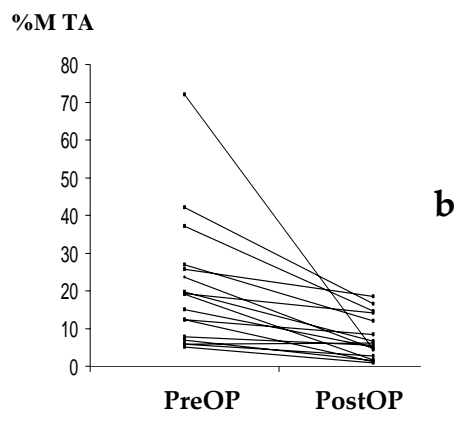
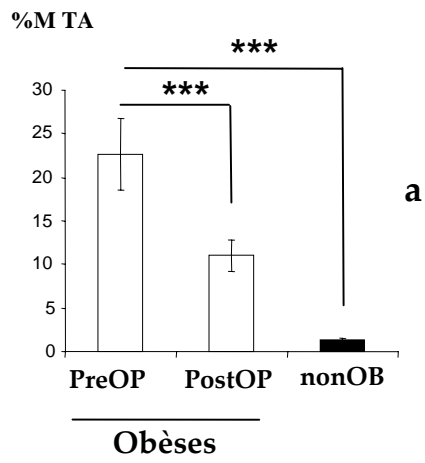


Figure 2

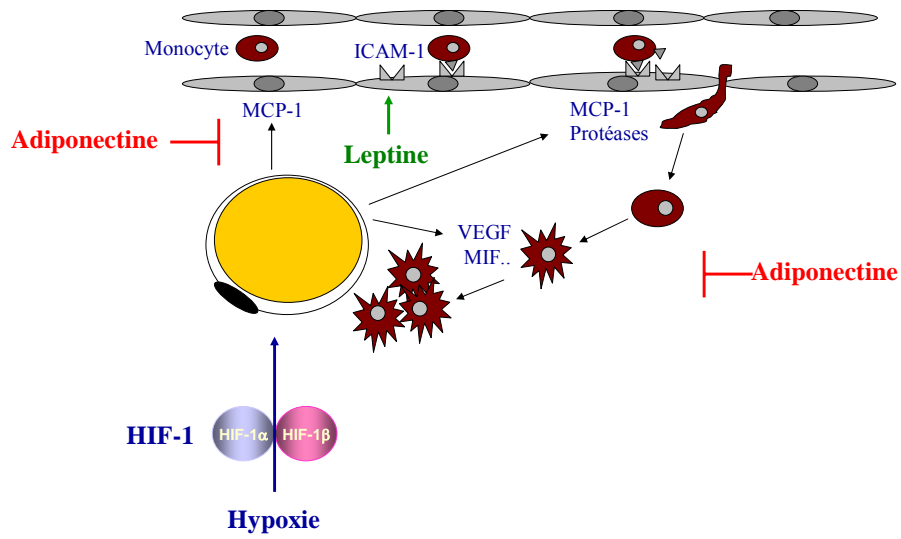


Figure 3

D'après A. Bouloumié, 2005

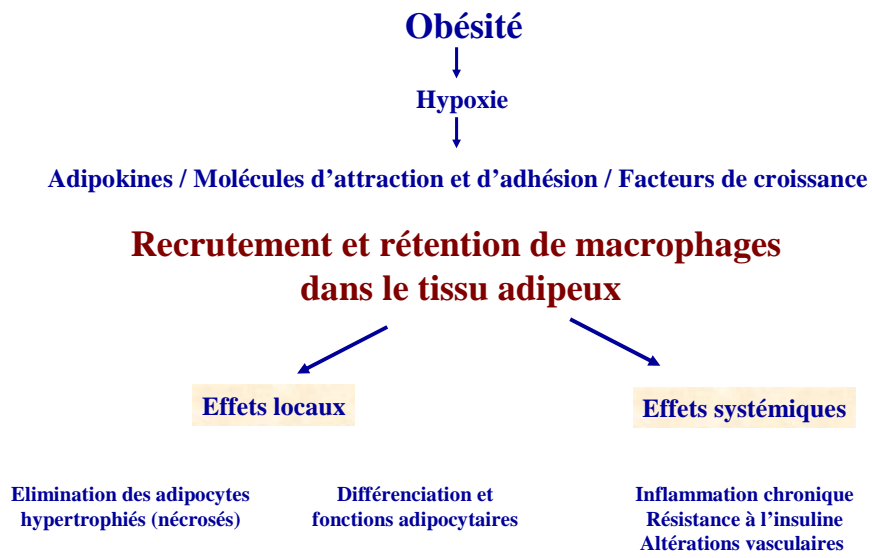


Figure 4