

Physiopathologie

Substances produites par le tissu adipeux, obésité et risque vasculaire

Marie-Christine Alessi
Corinne Frère
Irène Juhan-Vague

Key points

The link between molecules produced by the adipose tissue, obesity and atherothrombosis

- Obesity is associated with increased risk of cardiovascular morbidity.
- Biologically active molecules produced by adipose tissue constitute a critical link between obesity and cardiovascular complications.
- Adipose tissue has recently been recognized to be an important endocrine organ that controls energy metabolism. It also secretes adipocytokines, which can modify vascular responses, and anti-fibrinolytics, including plasminogen activator inhibitor 1, which favors fibrin accumulation, and proinflammatory cytokines, which facilitate the inflammatory response.
- Here we review new advances in our understanding of the mechanisms linking the endocrine activity of adipose tissue to vascular risk.

Points essentiels

- L'obésité est associée à un risque accru de complications cardiovasculaires.
- Les molécules biologiquement actives produites par le tissu adipeux seraient un des maillons essentiels de la chaîne liant l'obésité à l'athéromatose.
- Le tissu adipeux est reconnu comme un organe endocrine qui contrôle le métabolisme énergétique. C'est une source d'hormones susceptibles de modifier certaines réponses vasculaires et de protéines anti-fibrinolytiques comme l'inhibiteur des activateurs du plasminogène de type 1, capable de favoriser l'accumulation de fibrine, de cytokines pro-inflammatoires qui vont, à distance, faciliter la réponse inflammatoire.
- Cet article a pour objectif d'aider à mieux comprendre les liens qui unissent l'activité endocrine du tissu adipeux et le risque vasculaire.

UMR Inserm 626,
Faculté de Médecine
Timone,
Marseille (13)

Correspondance:
Marie-Christine
Alessi, laboratoire
d'hématologie,
27 bd Jean Moulin,
Faculté de Médecine
Timone,
13385 Marseille
Cedex 05
Tél. : 04 91 32 45 06
Fax: 04 91 25 43 36
Marie-
Christine.Alessi@
medecine.univ-mrs.fr

M.-C. Alessi, C. Frère, I. Juhan-Vague
Presse Med 2005; 34: 820-4 © 2005, Masson, Paris

Initialement considéré comme un tissu de réserve énergétique, le tissu adipeux humain est un véritable organe sécréteur. Il produit de nombreuses protéines (adipokines) actives *in situ* ou à distance sur des organes cibles (figure 1). Leur expression est affectée par l'obésité et diffère, comme l'activité métabolique du tissu adipeux, selon la localisation de ce tissu. Ces protéines sont pour la plupart impliquées dans le contrôle du développement du tissu adipeux mais aussi dans celui des complications de l'obésité comme la résistance à l'insuline, le diabète de type 2, l'athérosclérose et l'hypertension.

Inhibiteur des activateurs du plasminogène de type 1 ou PAI-1

Le PAI-1 est le principal inhibiteur de la fibrinolyse (figure 2). Présent en excès, il favorise l'accumulation de fibrine et le processus thrombotique. Sa capacité à inhiber la formation de plasmine lui confère un rôle dans le contrôle de la dégradation des matrices extracellulaires. Il se fixe à la vitronectine, protéine de la matrice extracellulaire. Cette interaction stabilise le PAI-1 sous une forme active, inhibe l'interaction entre la vitronectine et son récep-

teur, l'intégrine $\alpha_v\beta_3$, et bloque certains mouvements cellulaires. Ces propriétés impliquent le PAI-1 dans de nombreux phénomènes biologiques et pathologiques comme l'embryogenèse, le développement placentaire, l'angiogenèse, la cicatrisation, le cancer, l'athérosclérose. Depuis de nombreuses années, une association positive très significative a été observée entre les taux circulants de PAI-1, l'obésité et le syndrome métabolique². Ceci a conduit à chercher quels étaient les mécanismes à l'origine de cette association et à en comprendre la finalité.

Chez la souris comme chez l'homme, des expériences d'hybridation *in situ* ont révélé la présence de l'ARNm du PAI-1 dans le stroma du tissu adipeux³, localisé majoritairement dans les cellules vasculaires, les macrophages et probablement les préadipocytes. L'utilisation d'un modèle de différenciation de préadipocytes humains montre, en effet, une production de PAI-1 en début de différenciation qui s'effondre au cours des étapes ultérieures et se localise (à la différence de la leptine) dans des cellules non chargées de graisse⁴. Le PAI-1 est surtout exprimé par le tissu adipeux profond⁴ et le foie stéatosé⁵. Ces résultats sont en faveur d'une production privilégiée de PAI-1 par les dépôts graisseux ectopiques qui caractérisent le syndrome métabolique et l'état de résistance à l'insuline. L'expression de PAI-1 au sein du tissu adipeux serait sous contrôle hormonal (insuline, glucocorticoïdes) et/ou inflammatoire. L'invalidation des gènes des récepteurs au

Glossaire

AGL	acides gras libres
CRP	protéine C-réactive
IL6	interleukine 6
PAI 1	plasminogen activator inhibitor 1
SPARC	protéine sécrétée acide riche en cystéine
TNF	tumor necrosis factor

TNF α ou la neutralisation du TNF α par un anticorps chez la souris obèse (ob/ob) conduit à une forte réduction des taux circulants et tissulaire du PAI-1⁶. Chez l'homme, une association positive très significative a été observée, au sein du tissu adipeux humain, entre les taux de PAI-1 et de récepteurs au TNF α ⁷. La synthèse de PAI-1 par les dépôts graisseux ectopiques pourrait être sous le contrôle direct du TNF α bien que d'autres composants comme la "protéine sécrétée acide riche en cystéine" (SPARC) capable de se fixer au collagène et d'augmenter l'angiogenèse⁸ ou encore l'angiotensine II⁹ ou le glucose¹⁰ aient été également impliqués. La forte association décrite entre les marqueurs du syndrome métabolique et les taux circulants de PAI-1 serait la conséquence de l'anomalie de distribution des graisses qui accompagne ce syndrome. Les tissus soumis à un stockage ectopique des graisses (tissu adipeux viscéral, foie, etc.) produiraient du PAI-1 sous l'influence d'un état inflammatoire local.

■ **Le PAI-1 a été impliqué dans le contrôle du remodelage tissulaire**, ce qui a conduit à envisager sa contribution au développement du tissu adipeux. Chez la souris déficiente en PAI-1 soumise à un régime riche en graisses, la prise de poids est freinée avec une amélioration parallèle de la sensibilité à l'insuline^{11,12}. Les souris surexprimant le PAI-1 ont, au contraire, une hyperinsulinémie et un tissu adi-

peux atrophié par comparaison à des souris sauvages¹³. Les résultats de ces expériences amènent à proposer que l'excès de PAI-1 décrit chez le sujet résistant à l'insuline contrôle le développement du tissu adipeux et celui de l'état de résistance à l'insuline. Le PAI-1 pourrait, ainsi, constituer un lien entre l'état de résistance à l'insuline et l'athéromatose.

Facteur tissulaire

Le facteur tissulaire est l'initiateur principal de la coagulation et un facteur puissant de thrombogenèse *in vivo*. Il est de plus directement impliqué dans l'angiogenèse, indépendamment de son rôle dans la coagulation. Des homogenats de tissu adipeux humains contiennent une activité procoagulante essentiellement attribuée à la présence de facteur tissulaire. Il est exprimé par l'adipocyte en quantité d'autant plus importante que la souris est obèse et probablement par le compartiment stromal du tissu étant donné que le macrophage et les cellules musculaires lisses sont capables de le produire. L'administration d'insuline à des souris induit l'expression de facteur tissulaire par le tissu adipeux. Peu de données ont été obtenues chez l'homme en dehors du fait que la quantité circulante de

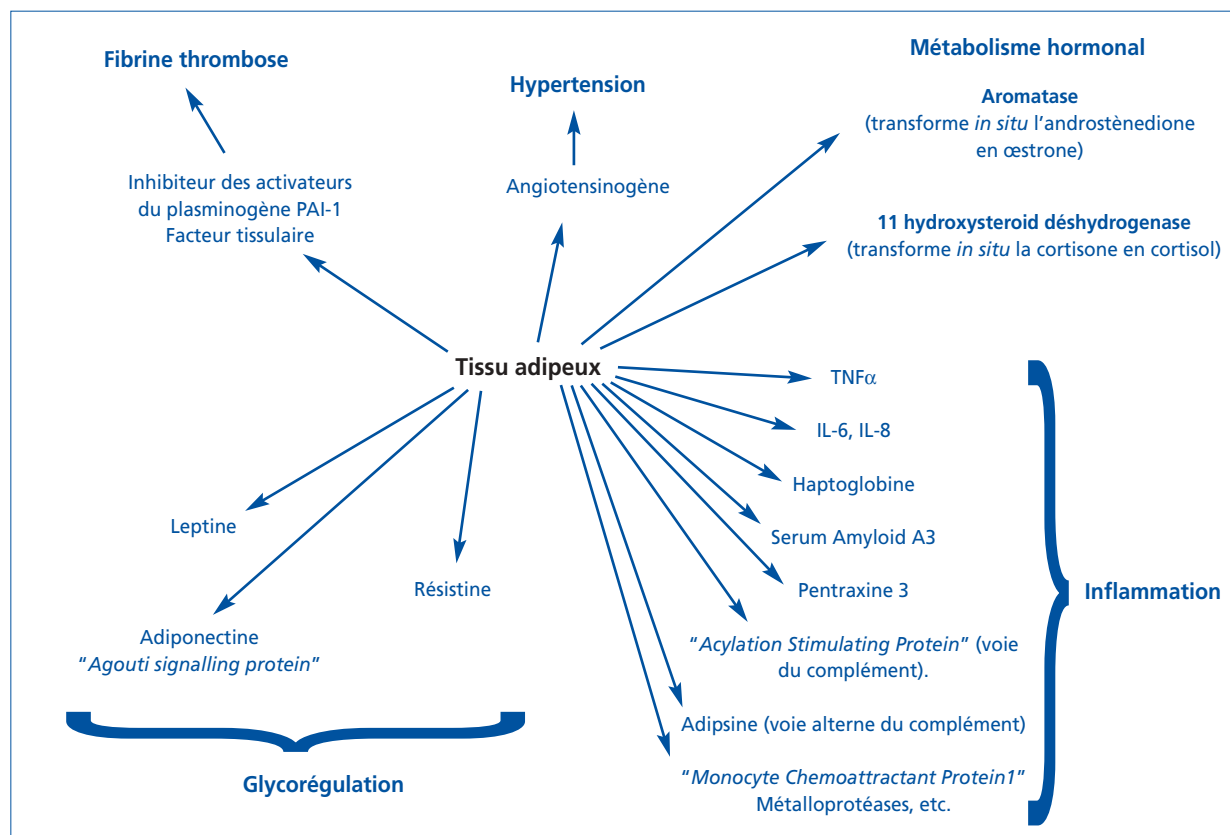


Figure 1 Principaux produits synthétisés par le tissu adipeux

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9303108>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9303108>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)