

IV. L'obésité, facteur de risque de dysfonction endothéliale

1. Définition

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), l'obésité se définit comme une « accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle pouvant nuire à la santé » (« OMS | Obésité et surpoids » 2015). Devant l'ampleur du développement épidémique mondial de l'obésité et de ses conséquences, cette pathologie a été classée en tant que première épidémie non-infectieuse de l'histoire.

L'obésité est essentiellement diagnostiquée à partir d'indicateurs anthropométriques. L'OMS a défini depuis les années 90 l'indice de Quetelet, ou indice de masse corporelle (IMC), qui est considéré comme mesure universelle pour l'évaluation de la corpulence d'un sujet et qui est bien corrélé avec la masse grasse chez l'adulte (Guillaume, 1999). Cet indice est calculé selon la formule suivante : $IMC = \text{Poids (kg)} / \text{Taille}^2 \text{ (m)}$. Des seuils ont été établis, en fonction de cet indice, afin de classer la charge pondérale et la corpulence des sujets adultes (Tableau II). Toutefois, pour les enfants, l'obésité est définie par des valeurs supérieures au 97^e percentile de la distribution de l'IMC pour une classe d'âge donnée.

Tableau II : Classification de la corpulence en fonction des valeurs de l'IMC

Corpulence	Valeur de l'IMC
Maigreur	IMC inférieur à 18,5 kg/m ²
Poids normal	IMC compris entre 18,5 et 24,9 kg/m ²
Surpoids	IMC compris entre 25 et 29,9 kg/m ²
Obésité	IMC supérieur ou égal à 30 kg/m ²
Type I –modéré-	IMC compris entre 30 et 34,9 kg/m ²
Type II –sévère-	IMC compris entre 35 et 39,9 kg/m ²
Type III –massive, morbide-	IMC supérieur ou égal à 40 kg/m ²

2. Epidémiologie

La prévalence de l'obésité a plus que doublé au niveau mondial entre 1980 et 2014 et, d'après les dernières estimations de l'OMS, plus de 1,9 milliard d'adultes présentent un surpoids, et 600 millions d'entre eux sont obèses obèses (Figure 12) (« OMS | Obésité et surpoids » 2015).

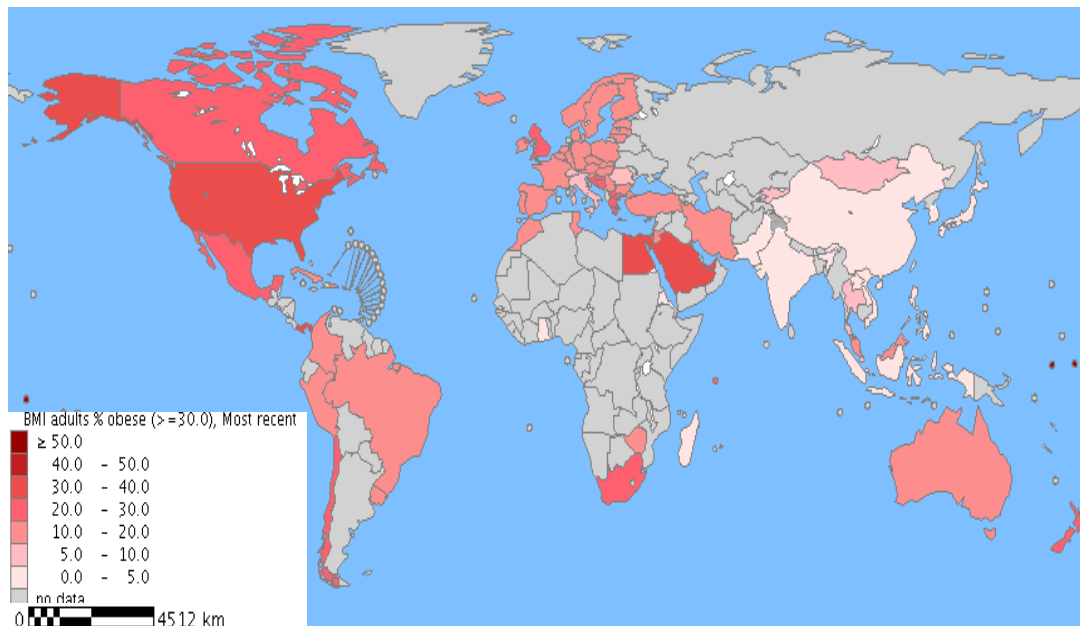


Figure 12 : Prévalence de l'obésité dans le monde (d'après l'OMS, 2015)

Par ailleurs, nous assistons depuis quelques décennies à un large phénomène de transition épidémiologique distingué par l'extension des maladies cardiovasculaires et de leurs facteurs de risque dont l'obésité (Finucane et al., 2011). Les pays méditerranéens sont particulièrement touchés par l'évolution du taux d'obésité (Papandreou et al., 2008). En France, l'étude Obépi/Roche, réalisée en 2012, a pu mettre en évidence que 32,3% des plus de 18 ans sont en surpoids et 15% sont obèses. La prévalence de l'obésité est toutefois plus élevée chez les femmes : 15,7% contre 14,3% chez les hommes (Eschwege et al. 2012). En Tunisie, le surpoids et l'obésité sont également considérés comme un problème de santé majeur. En effet, la prévalence du surpoids, pour la population tunisienne entre 35 et 70 ans, est de plus de 60% (El Ati et al., 2012). Toutefois, selon El Ati et al. (2012), il existe en Tunisie une très nette disparité en fonction du sexe car, bien que plus de 50% des hommes soient en surpoids, ce taux dépasserait les 70% chez les femmes. La prévalence de l'obésité est également trois fois plus élevée chez les Tunisiennes par rapport aux Tunisiens avec 37% contre 13% respectivement.

3. Les différents types d'obésité

Si le calcul de l'IMC représente un moyen rapide d'estimer l'obésité, il ne permet en revanche ni de faire la distinction entre masse grasse et masse maigre, ni de tenir compte de la répartition du tissu adipeux dans l'organisme. D'autres mesures anthropométriques permettent d'affiner les estimations obtenues par le calcul de l'IMC. Ainsi, la mesure du tour de taille (TT) et le rapport de la circonférence de la taille sur celle des hanches ($RTH = TT/TH$) permettent une meilleure évaluation des dépôts adipeux viscéraux (Lean et al., 1995).

Grâce à ces mesures, nous pouvons alors distinguer l'obésité androïde (abdomino-mésentérique), caractérisée par une augmentation du tissu adipeux au niveau intra-abdominal, et l'obésité gynoïde (fessio-crurale), caractérisée par une augmentation du tissu adipeux au niveau de la région glutéo-fémorale (Vague, 1956). Cette distinction n'est pas seulement intellectuelle, il y a en effet, une grande différence de risque de complications et maladies associées à l'obésité, selon qu'elle est abdomino-mésentérique ou gynoïde. L'obésité androïde est en effet associée à une augmentation de 3 à 4 fois du risque cardiovasculaire tandis que la lithiase biliaire, par exemple, est plus fréquente en cas d'obésité gynoïde (Czernichow et al., 2006). Il est simple de distinguer ces deux types d'obésité. En effet, un tour de taille supérieur à 102cm chez les hommes et 88cm chez les femmes sont de bons indices d'une obésité abdominale tandis que d'autres études prennent en compte l'indice RTH avec un rapport supérieur à 0,85 chez les femmes et 0,9 chez les hommes permettant de définir le seuil de l'obésité androïde (Alberti et al., 2005).

Toutefois, il s'est avéré que la « dangerosité » du tissu adipeux ne dépendait pas seulement de sa localisation abdomino-mésentérique ou gynoïde. En effet, l'obésité a

été reclassifiée en fonction de type de graisse : sous-cutanée (ou périphérique) et viscérale (ou profonde). Cette dernière localisation est généralement associée à une obésité dite « métabolique » et permettrait d'identifier les individus, obèses ou non, présentant un risque cardiovasculaire (Hamdy et al., 2006).

4. Physiopathologie de l'obésité

L'obésité est une maladie chronique du tissu adipeux qui évolue en deux phases. La première, dite de constitution (dynamique), résulte d'un déséquilibre de la balance énergétique entre les apports et les dépenses énergétiques conduisant à un bilan d'énergie positif. A ce stade, les adipocytes se chargent en triglycérides mais l'excès de masse grasse reste longtemps réversible. L'augmentation de la masse grasse est associée à une augmentation de la masse maigre, du volume sanguin et du volume des organes, ce qui entraîne une augmentation de la dépense énergétique au repos. La seconde phase, dite de maintien (statique), témoigne d'un nouvel équilibre énergétique au cours duquel le poids se stabilise et le bilan d'énergie devient équilibré. Toutes ces modifications engendrent, au cours du temps, de profonds remaniements cellulaires et de la composition corporelle (Basdevant, 2006; Sanguinol, 2008). Le dysfonctionnement des capacités de stockage des adipocytes s'accompagne en effet de profonds remaniements anatomiques, biologiques et fonctionnels qui concernent l'ensemble des cellules du tissu adipeux et qui altèrent le dialogue de ce tissu avec le reste de l'organisme.

Le terrain génétique est susceptible de favoriser le développement de l'obésité, en intervenant sur les systèmes de contrôle de la balance énergétique. Certaines anomalies génétiques rares peuvent être responsables d'obésités syndromiques ou encore des formes monogéniques d'obésité. Les obésités syndromiques sont associées

à d'autres anomalies du développement (retard mental, dysmorphie, malformations, atteintes neurosensorielles), la plus fréquente étant le syndrome de Prader-Willi (1/15000 naissances), dont l'anomalie chromosomique engendre des troubles du comportement alimentaire incontrôlables (Holm et al., 1993). Dans le cas des formes monogéniques (moins de 1% des cas d'obésité), les anomalies génétiques en cause affectent principalement des facteurs essentiels de la régulation du poids, qui interviennent dans les voies de la leptine (rôle clé dans la régulation du poids et de plusieurs voies endocrines) et des mélanocorticones, cible de la leptine dans l'hypothalamus (Dubern et Clément, 2007). Outre ces formes monogéniques, il existe également des formes polygéniques d'obésité, ou encore obésité commune, qui résultent de l'interaction de plusieurs variants géniques avec un environnement à risque (Rankinen et al., 2006). Dans ce cas, chaque gène de susceptibilité pris individuellement aurait de faibles effets sur le poids, et la contribution cumulative de ces gènes ne deviendrait significative qu'en interaction avec des facteurs environnementaux prédisposant à leur expression phénotypique, tels que la suralimentation et la baisse de l'activité physique (Dubern et Clément, 2007).

5. Le tissu adipeux

5.1. En condition physiologique

Le tissu adipeux est un tissu hétérogène composé de plusieurs types cellulaires : les adipocytes matures, et plusieurs autres types de cellules, telles que les préadipocytes, les fibroblastes, les cellules endothéliales, les macrophages, qui forment la fraction stroma vasculaire (FSV) (Bouloumié et al., 2006) (Figure 13).

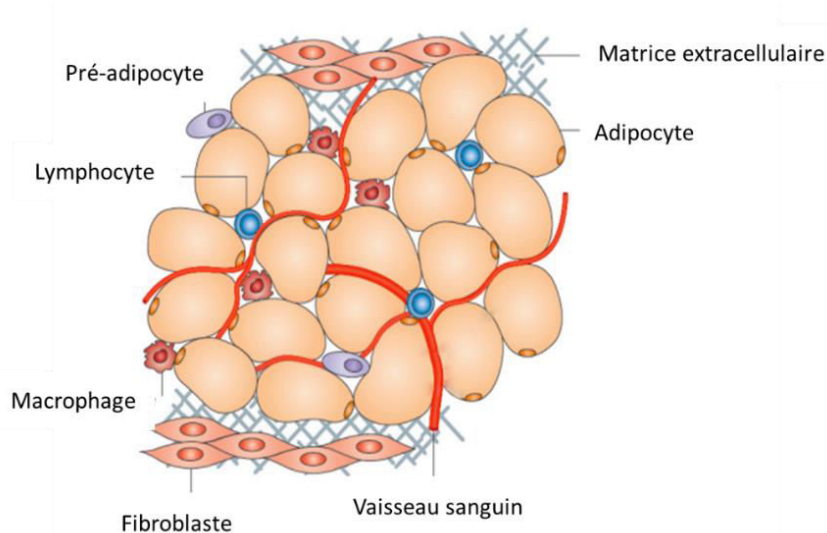


Figure 13 : Composition du tissu adipeux (modifié d'après Ouchi et al., 2011)

Une des fonctions principales du tissu adipeux est la mise en réserve de l'énergie sous forme de triglycérides en période d'apport énergétique et sa libération en période de stress sous forme d'acides gras et de glycérol par un processus de lipolyse. Ces acides gras sont ensuite oxydés dans le foie, le cœur ou le muscle squelettique pour permettre la synthèse d'ATP. Une partie des acides gras libérés par lipolyse est distribuée aux différents organes sous forme d'acides gras liés à l'albumine. Dans le foie, les acides gras pourront être utilisés pour former de nouveaux triglycérides ou des molécules de VLDLc (Very Low Density Protein cholesterol). Une autre partie d'acides gras libérée par le tissu adipeux est re-estérifiée au sein de l'adipocyte.

Le tissu adipeux est toutefois bien plus qu'un simple organe de stockage d'énergie. Il synthétise des adipokines, des molécules bioactives à action locale (autocrine/paracrine) et systémique (endocrine), qui peuvent jouer un important rôle dans la régulation énergétique, l'oxydation des lipides, la fonction immunitaire et les fonctions vasculaires (Kershaw et Flier, 2004; Ouchi et al., 2011).

5.2. Chez le sujet obèse

L'obésité se caractérise par une hypertrophie (augmentation de la taille) et/ou une hyperplasie (augmentation du nombre) adipocytaire qui entraîne une altération de la morphologie et de la fonction sécrétoire du tissu adipeux (Albrink et al., 1976). Il en résulte un dérèglement au niveau de la synthèse d'adipokines avec une tendance vers une sécrétion accrue d'adipokines pro-inflammatoires et une diminution de la sécrétion d'autres adipokines ayant des effets biologiques bénéfiques telles que l'adiponectine (Trayhurn et Wood 2004). (Voir chapitre 6.2. Inflammation systémique).

De plus, les différences individuelles des capacités de sécrétion d'adipokines, en fonction de la localisation du tissu adipeux viscéral et du tissu sous-cutané et l'abondance de ces tissus chez certains individus contribuent vraisemblablement à augmenter le risque des complications métaboliques et cardiovasculaires.

6. Complications liées à l'obésité

6.1. Complications métaboliques

L'obésité est fréquemment associée à diverses complications métaboliques étroitement liées à la répartition régionale de la graisse corporelle plus qu'à l'excès de poids en soi. En effet, le tissu adipeux est considéré comme le principal lieu de stockage des acides gras et ces derniers sont relargués dans la circulation sanguine afin de fournir des apports énergétiques pour les divers tissus. Toutefois, une accumulation du tissu adipeux dans la région abdominale viscérale favorise l'augmentation du transport des acides gras libres vers le foie, par la circulation splanchnique, favorisant ainsi les effets délétères directs sur le métabolisme lipidique (Pouliot et al., 1992).

Une des complications les plus couramment associée à l'obésité est le diabète de type 2 qui se caractérise par une concentration plasmatique élevée de glucose secondaire à une résistance et/ou à une concentration plasmatique élevée d'insuline. Par ailleurs, le terme de « diabésité » est aujourd'hui utilisé pour définir l'augmentation de la prévalence du diabète en regard de celle de l'obésité (Rorive et al., 2005). Toutefois, il est important de signaler que le diabète de type 2, via l'insulino-résistance, est une complication fréquente de l'obésité mais non présente chez tous les obèses. Ceci peut être expliqué par le fait que certains sujets ont une plus grande capacité de stockage de graisses dans le tissu sous-cutané abdominal. En effet, la survenue de l'insulino-résistance chez les obèses reposerait initialement sur la faible capacité de stockage de ces graisses dans le compartiment sous-cutané abdominal, qui favoriserait une accumulation des graisses au niveau intra-abdominal, hépatique et musculaire. Ceci s'accompagne d'une augmentation des acides gras libres circulants dans le sang et aboutit à une insulino-résistance. Il en résulte une diminution des phénomènes contrôlés par l'insuline, qui sont l'utilisation musculaire du glucose, le freinage de la production hépatique de glucose et l'inhibition de la lipolyse (Shulman, 2000).

De plus, la dyslipidémie, qui correspond à une hypertriglycéridémie et une hypo-HDL-cholestérolémie, peut également être associée à l'obésité. Les données physiopathologiques montrent que l'insulino-résistance entraîne une augmentation des acides gras libres qui stimulent la synthèse hépatique de triglycérides sous forme de VLDLc, ainsi que la diminution des HDL-cholestérol (Lemieux et al., 2000).

L'obésité représente également un critère important permettant de définir le syndrome métabolique (SM). Ce SM décrit un concept ou un état qui n'est pas une pathologie en soi mais qui est qualifié d'état pré-pathologique qui augmente le risque de maladies cardiovasculaires et de diabète de type 2. Il est considéré comme la co-

occurrence, partielle ou totale, d'une obésité viscérale, d'une dyslipidémie (taux élevés de triglycérides et faibles en HDLc), d'une hyperglycémie, d'une insulino-résistance, d'une hypertension, toutes étant des facteurs de risque pour les maladies cardiovasculaires (Delarue et al., 2006). Récemment, un consensus a permis d'harmoniser la définition du syndrome métabolique, comme étant la présence d'au moins 3 parmi ces 5 facteurs (Alberti et al., 2009).

6.2. Inflammation systémique

Il est désormais admis que l'obésité est une maladie inflammatoire car elle se caractérise par un état d'inflammation chronique de faible intensité, dite de bas grade, engendré par l'augmentation modérée, mais chronique, des taux circulants de médiateurs de l'inflammation comme les cytokines pro-inflammatoires et les molécules d'adhésion (Trayhurn et Wood, 2004). Chez les obèses, ce tissu adipeux secrète de façon excessive un grand nombre de cytokines pro-inflammatoires telles que :

- **La leptine** : joue un rôle dans la régulation neuroendocrinienne de la satiété et la dépense énergétique. L'augmentation des taux de leptine retrouvée en cas d'obésité, est notamment inversement corrélée à la biodisponibilité du NO dans l'endothélium aortique et peut produire une dysfonction endothéliale au niveau de la microcirculation par l'augmentation du stress oxydatif (Knudson et al., 2008).
- **La chémérine** : est une adipokine, majoritairement exprimée et sécrétée par les adipocytes, et qui est impliquée dans le développement de l'inflammation, mais aussi dans l'adipogenèse et la régulation du métabolisme du glucose dans les cellules musculaires squelettiques et les cellules endothéliales (Fatima et al., 2015).

- **L'IL6** : est sécrétée par de nombreux types cellulaires (fibroblastes, cellules endothéliales, monocytes, adipocytes) et voit sa production par les adipocytes augmentée en condition d'obésité (Maachi et al., 2004). Elle joue un rôle central dans l'association entre obésité, inflammation et maladies cardiovasculaires (Yudkin et al., 2000).
- **Le Tumor Necrosis Factor α (TNF α)** : est surexprimé dans le tissu adipeux chez les obèses (Maachi et al., 2004). Il participe à la dérégulation de la fonction endocrine des adipocytes en stimulant la sécrétion d'adipokines pro-inflammatoires et en modulant négativement les molécules anti-inflammatoires (Maury et al., 2009).

En plus de la surexpression de cytokines pro-inflammatoires, le tissu adipeux chez les obèses présente également une sécrétion altérée d'**adiponectine**. Cette cytokine est une protéine aux effets protecteurs et anti-inflammatoires sur le système vasculaire. Elle est abondante au niveau plasmatique en condition physiologique mais dont les concentrations plasmatiques sont diminuées chez les obèses (Trayhurn et Wood, 2004). Elle est impliquée dans la production de NO par les cellules endothéliales. Elle supprime la production des ERO et protège les cellules en inhibant les cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF α . Elle joue également un rôle favorable sur la résistance à l'insuline, l'inflammation et la fonction cardiovasculaire (Kern et al., 2003; Trayhurn et Wood, 2004).

De plus, chez les sujets obèses, le tissu adipeux hypertrophié peut être infiltré par des cellules leucocytaires telles que des macrophages et des lymphocytes (Fantuzzi, 2005). Ces cellules contribuent, au niveau du tissu adipeux, à l'état inflammatoire de bas-grade associé à l'obésité. En effet, différentes populations de macrophages existent dans le tissu adipeux, dans un état pro- ou anti-inflammatoire, et expriment des

marqueurs d'activation. Les phénotypes, M1 pro- ou M2 anti- inflammatoire, de ces macrophages varient en fonction du degré d'obésité et de son évolution. Des études ont également montré que la prise de poids chez la souris s'accompagne d'une transition dans les populations cellulaires passant d'un phénotype macrophagique M2 (anti-inflammatoire) vers un profil M1 (pro-inflammatoire) (Lumeng et al., 2007).

Enfin, il a été clairement établi que l'existence d'un syndrome inflammatoire chez les obèses favorise les altérations vasculaires et notamment endothéliales (Pearson et al., 2003).

6.3. Altération de la fonction endothéliale

L'obésité, et plus particulièrement l'obésité abdominale, représente un facteur de risque indépendant d'apparition des complications cardiovasculaires et ce, dès les premiers stades de l'atteinte vasculaire (Poirier et Després, 2003). De nombreuses études ont pu mettre en évidence que l'obésité causait une altération de la fonction endothéliale progressive tant au niveau des artères de gros calibres qu'à celui de la microcirculation, ce qui explique le risque majeur qu'elle constitue dans l'initiation et le développement de l'atteinte cardiovasculaire (Barton et al., 2012; Campia et al., 2012; Vanhoutte, 2012).

L'altération de la fonction endothéliale a été observée dans les modèles expérimentaux pour lesquels la libération du NO induite par l'Ach ou l'insuline est diminuée chez la souris rendue obèse suite à un régime alimentaire hypercalorique (Noronha et al., 2005). En clinique, l'altération de la fonction endothéliale a également été rapportée chez des enfants obèses (Karpoff et al., 2009; Woo et al., 2004) et chez les femmes obèses et en surpoids (Miâdi-Messaoud et al., 2009). Cette atteinte de la réponse

vasodilatatrice semble se développer progressivement au niveau de la microcirculation, avec l'augmentation de l'obésité (Perticone et al., 2001).

La dysfonction endothéliale induite par l'obésité est caractérisée par une altération de la balance du tonus vasculaire, c'est-à-dire une diminution de la production des agents dilatateurs (NO) et une augmentation de celle des facteurs endothéliaux pro-contractiles (tels que ET-1) et notamment au niveau de la microcirculation (Serné et al., 2007).

Plusieurs facteurs peuvent être à l'origine de la diminution de la réponse vasodilatatrice dans des modèles d'obésité, tels que le stress oxydant qui semble être un des principaux maillons reliant l'obésité à la dysfonction endothéliale (Avogaro et de Kreutzenberg, 2005). En effet, il serait associé à une diminution de la machinerie anti-oxydante, ce qui rend les obèses plus exposés aux conséquences du stress oxydant (Nakao et al., 2000, Jang et al. 2001). L'augmentation du stress oxydant vasculaire est associée à la dysfonction endothéliale chez un modèle expérimental de régime hypercalorique (Galili et al., 2007). En effet, la diminution de la biodisponibilité du NO chez les obèses peut être causée par l'augmentation de la formation des ROS notamment les ions O_2^- avec pour conséquence la diminution de la vasodilatation de la microcirculation mésentérique et des muscles squelettiques chez des souris et des rats obèses (Frisbee et Stepp, 2001).

Par ailleurs, le développement important du tissu adipeux chez les obèses est généralement associé à une réponse inflammatoire chronique caractérisée par une production élevée d'adipokines. Plusieurs études ont démontré que ces dernières sont impliquées dans les fonctions cardiovasculaires et influencent, de façon directe ou indirecte, l'homéostasie vasculaire de sujets obèses (Casteilla et al., 2004; Fève et al., 2006; de Gusmao Correia et Haynes, 2004). En effet, les cytokines pro-inflammatoires

peuvent réduire la production de NO et diminuer sa biodisponibilité en stimulant la production des ROS, au niveau des cellules endothéliales, par plusieurs sources de ROS comme la NADPH oxydase, la xanthine oxydase et la eNOS découplée peuvent être stimulées (Sturm et al., 2009).

Le déséquilibre du tonus vasculaire peut également être induit par l'augmentation de l'activité vasoconstrictrice. Des études ont, en effet, pu mettre en évidence que ET-1, un des principaux agents vasoconstricteurs, jouait un rôle important dans la dysfonction endothéliale chez les obèses et les diabétiques de type 2 (Mather et al., 2002).

7. Les MPs sont-elles impliquées dans le développement de la dysfonction endothéliale ?

Comme nous l'avons énoncé précédemment, les MPs circulantes voient leur concentration plasmatique s'accroître en conditions physiopathologiques en présence de facteurs de risque/complications cardiovasculaires, et notamment en présence d'une altération de la fonction endothéliale. Dans ce sens, Arteaga et al. ont pu démontrer l'existence d'une relation entre un taux élevé de MPs d'origine endothéliale et un état d'obésité, voire la présence d'un syndrome métabolique (Arteaga et al., 2006). D'après Jimenez et al. (2003), ces MPs endothéliales reflètent essentiellement le degré d'apoptose touchant les cellules endothéliales.

Plusieurs travaux se sont par la suite intéressés aux effets directs des MPs sur la vasoréactivité vasculaire. Une des premières études sur le sujet était celle de l'équipe de Boulanger et al. (2001) qui a étudié *ex vivo* l'effet de MPs, provenant de sujets ayant un infarctus du myocarde, sur la vasoréactivité d'anneaux d'aorte isolée de rats. Un des principaux résultats de cette étude montrait que les MPs « pathologiques » altéraient la