

II Le tissu adipeux :

Le tissu adipeux a longtemps été considéré comme un simple réservoir d'énergie mobilisable pour l'organisme. Cependant il a été démontré depuis une vingtaine d'années que le tissu adipeux blanc était un véritable organe endocrine, capable de sécréter une grande variété de molécules. Ses propriétés font de lui un acteur majeur de l'homéostasie de l'organisme.

Chez les mammifères, on différencie deux types de tissus adipeux : le tissu adipeux blanc et le tissu adipeux brun. Chacun d'eux ont des caractéristiques et des fonctions spécifiques.

1) Le tissu adipeux blanc :

1.1) Généralités

Le tissu adipeux blanc est le plus abondant chez l'humain adulte et représente en moyenne 15 à 25% du poids d'un individu. Il constitue la principale source de stockage d'énergie pour l'organisme et son rôle premier est d'assurer le maintien de l'équilibre énergétique. Le tissu adipeux blanc est composé d'adipocytes matures, d'une fraction stroma-vasculaire et d'une matrice extracellulaire (**Figure 3**).

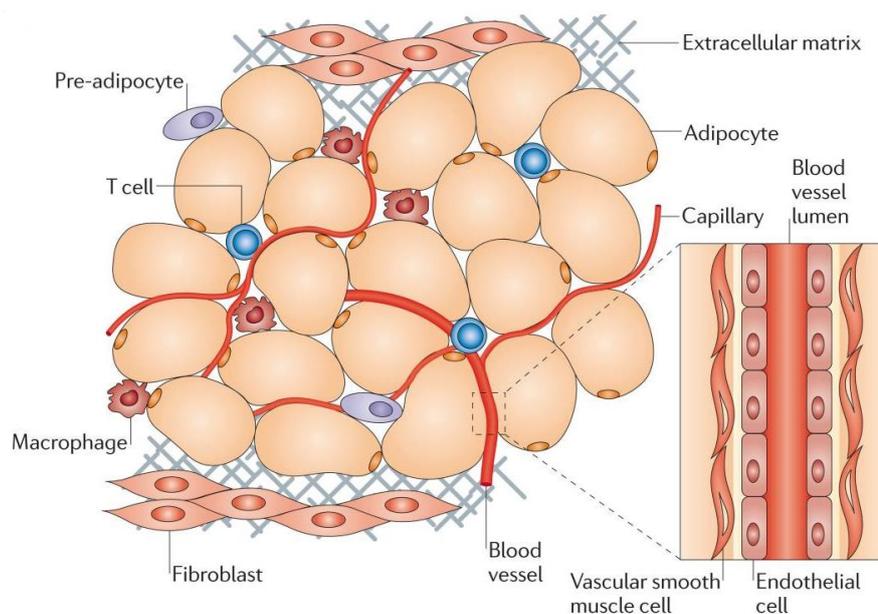


Figure 3: Structure et composition du tissu adipeux blanc. (Dessin extrait de (Ouchi *et al.* 2011).

Ces adipocytes contiennent une vacuole lipidique unique, occupant la très grande majorité de l'espace, refoulant le noyau en périphérie de la cellule et réduisant l'espace cytoplasmique qui contient très peu de mitochondries (**Figure 8**, page p34). La fraction stroma-vasculaire, hétérogène, comprend principalement des cellules endothéliales, second constituant majoritaire de ce tissu après les adipocytes, mais également des cellules péri-endothéliales (comprenant les péricytes et des cellules musculaires lisses), des cellules mésothéliales, des fibroblastes, les préadipocytes ainsi que des cellules immunitaires comme les macrophages et les lymphocytes. On retrouve également une innervation sympathique. La matrice extracellulaire, quant à elle, forme le tissu conjonctif entourant chaque adipocyte et permettant le maintien de la structure du tissu adipeux et est composée de fibres de collagène et de protéines d'adhésion.

Le tissu adipeux est très certainement le tissu de l'organisme doté de la plus grande capacité de plasticité car celui-ci est particulièrement sensible aux conditions métaboliques. Il est en effet capable de s'hypertrophier de façon très importante en réponse à un régime hypercalorique ou inversement de s'atrophier lors de périodes de restriction alimentaire. L'hypertrophie ou l'atrophie du tissu adipeux se caractérise à l'échelle cellulaire d'abord par une augmentation ou une diminution du volume des adipocytes existants (Salans *et al.* 1973; Spalding *et al.* 2008). Le diamètre moyen d'un adipocyte se situe entre 70 et 100 μm mais peut atteindre des valeurs supérieures à 200 μm lors de son hypertrophie. L'expansion du tissu adipeux dans des cas d'obésité sévère, se caractérise également par un phénomène d'hyperplasie adipocytaire avec une différenciation massive de préadipocytes en adipocytes matures (Arner *et al.* 2010). Au niveau moléculaire, l'hypertrophie adipocytaire est associée à une altération des signalisations intracellulaires perturbant les fonctions endocrines et métaboliques de l'adipocyte. L'ensemble de ces dysfonctions et leurs conséquences sur le développement des complications associées à l'obésité seront détaillés dans la troisième partie de cette revue.

1.2) Localisations :

Le tissu adipeux blanc présente chez les mammifères différentes localisations anatomiques (**Figure 4**). On distingue le tissu adipeux sous-cutané et viscéral. Des différences morphologiques, biologiques et physiologiques ont été observées entre ces deux tissus.

Notamment, les adipocytes du tissu gras sous cutané sont organisés en lobules réguliers alors que ceux du tissu gras viscéral sont organisés de façon irrégulières (Markman & Barton 1987). De plus, on distingue également des variations dans la vascularisation de ces deux types de dépôts adipeux (Ibrahim 2010). Ces différences expliquent l'impact spécifique sur le métabolisme de chacun de ces deux dépôts adipeux.

Le tissu adipeux sous-cutané représente 80 à 90% de la masse totale de tissu adipeux blanc en moyenne (Lafontan & Berlan 2003). Il est métaboliquement plus stable que le tissu adipeux viscéral et intervient essentiellement dans le stockage des AGNE lors d'une balance énergétique positive. Sa position très superficielle, éloignée des organes, ainsi que sa plus faible sensibilité à l'action lipolytique des catécholamines lui confère un rôle de gras « protecteur » vis-à-vis de son homologue viscéral et des facteurs de risques associés à l'obésité. Certaines études menées chez l'Homme et la souris démontrent même que l'augmentation de la masse grasse sous-cutanée est associée à une amélioration de la sensibilité à l'insuline (Kim *et al.* 2007a; Porter *et al.* 2009).

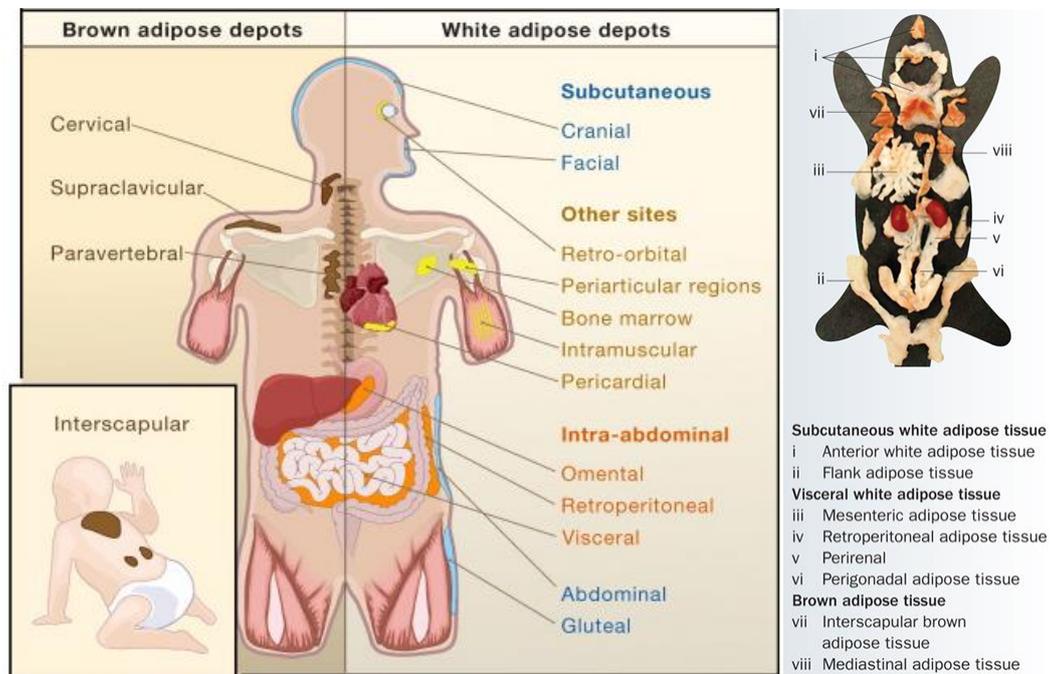


Figure 4: Répartition du tissu adipeux blanc et brun chez l'Homme et la souris. (Respectivement de (Gesta *et al.* 2007; Tran & Kahn 2010).

Le tissu adipeux viscéral est aussi réparti en différents dépôts. La répartition de ces dépôts est identique chez l'humain et la souris. Le principal dépôt, représentant en moyenne

25% de la masse de tissu gras viscéral est au niveau périrénal et rétropéritonéal. Il s'étend du rein au bord postérieur des intestins. Le deuxième dépôt, situé à l'avant est le gras épидидymal (périgonadal ou abdominal). Enfin on peut distinguer également un troisième dépôt entourant sur toute sa longueur l'intestin, le tissu adipeux mésentérique. Le tissu adipeux viscéral ne représente que 5 à 20% du tissu adipeux blanc total et ne constitue pas en soi le lieu de stockage privilégié des graisses, d'où une capacité d'expansion et de prolifération plus limitée que son homologue sous-cutané. Ces adipocytes sont plus sensibles à l'action lipolytique des catécholamines et moins sensibles à l'action antilipolytique de l'insuline que ceux du sous-cutané, créant un renouvellement rapide des acides gras stockés dans ce tissu (Meek *et al.* 1999; Ibrahim 2010). Le développement de ce tissu et de ce « mauvais gras » contribuent au développement des troubles métaboliques associés à l'obésité.

1.3) Rôle métabolique:

La fonction classique du tissu adipeux blanc consiste à réguler l'homéostasie énergétique en mettant en réserve l'énergie sous forme de triglycérides au sein des vacuoles des adipocytes ou en libérant cette énergie sous forme d'AGNE en fonction des apports et des besoins énergétiques de l'organisme.

1.3.1) La lipogenèse, stockage des triglycérides :

Dans les adipocytes, les acides gras sont stockés sous forme de triglycérides, formant une réserve énergétique importante sous une forme chimiquement neutre et évitant ainsi la lipotoxicité des acides gras. Ces triglycérides stockés proviennent pour une part importante de l'alimentation. Au cours de leur digestion, les triglycérides sont hydrolysés au niveau intestinal avant d'être resynthétisés dans les entérocytes et sécrétés dans le système lymphatique sous forme de chylomicrons qui entreront ensuite dans la circulation sanguine (Miles & Nelson 2007). Une autre partie de ces triglycérides proviennent d'une lipogenèse *de novo* à partir du glucose hépatique qui sera sécrété sous forme de VLDL. Les triglycérides contenus dans les chylomicrons et VLDL ne peuvent franchir l'endothélium du tissu adipeux et vont donc entrer indirectement dans les adipocytes. Ils sont hydrolysés en acides gras et en 2-monoglycérol par la lipoprotéine lipase (LPL). Cette lipase est produite par les adipocytes, exportée puis ancrée dans la membrane de l'endothélium vasculaire. Son expression et son activité sont finement régulées par l'insuline (Wang & Eckel 2009). L'entrée des acides gras libres (*Free fatty acid* : FFA) dans l'adipocyte se fait ensuite par l'intermédiaire de transporteurs protéiques, les FATP

(*Fatty Acid Transporter Protein*), puis ils se lient à des protéines cytoplasmiques, les FABP (*Fatty Acid Binding Protein*) pour être transformés en acyl-CoA par une Acyl-CoA synthase. L'acyl-CoA sert ensuite de précurseur pour la synthèse des triglycérides (Hajri & Abumrad 2002) (**Figure 5**).

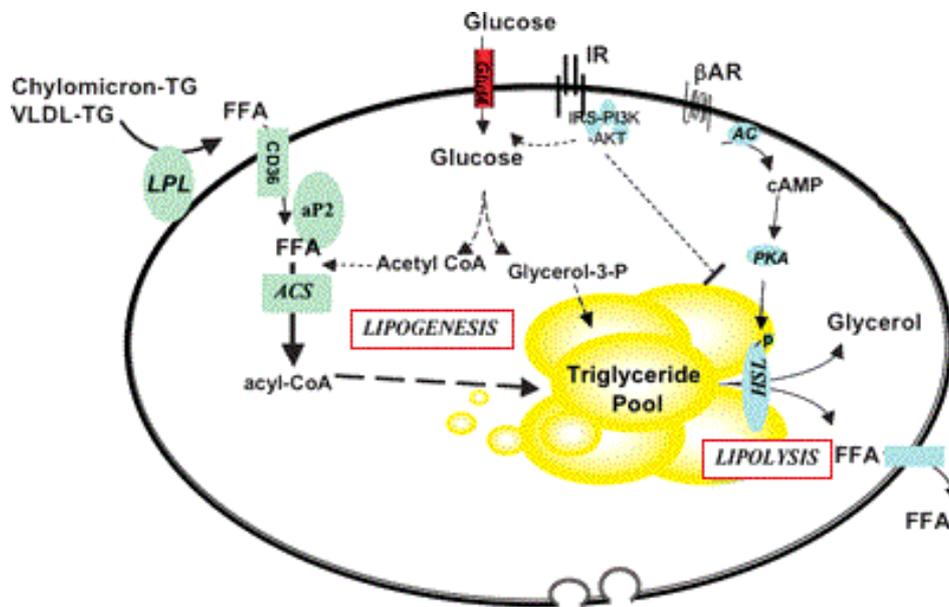


Figure 5: Étapes de la lipogenèse et de la lipolyse dans l'adipocyte. Ces processus sont régulés notamment via la signalisation de l'insuline (et de son récepteur (IR)) et adrénergique (βAR) (Breton 2013).

Les triglycérides peuvent également être formés d'acides gras produits directement par l'adipocyte, pourvu lui aussi comme le foie d'une activité de lipogenèse *de novo*. Ces acides gras sont produits à partir du glucose lors d'apport en glucide excédentaire. La contribution de la lipogenèse *de novo* dans le stockage des triglycérides par les adipocytes est faible et diminue avec l'apparition de l'obésité (Diraison *et al.* 2002; Minehira *et al.* 2004). Les acides gras issus d'une synthèse *de novo* semblent en revanche moins délétères que les acides gras alimentaires, notamment sur la sensibilité à l'insuline (Roberts *et al.* 2009; Benhamed *et al.* 2012). L'insuline joue un rôle primordial dans la régulation de cette lipogenèse *de novo* en régulant le transport du glucose dans les adipocytes et l'expression des enzymes clés de cette voie métabolique (Czech *et al.* 2013).

1.3.2) La lipolyse, libération des acides gras :

En cas de restriction énergétique (jeûne, exercice physique prolongé...), les triglycérides stockés dans les adipocytes peuvent être hydrolysés en acides gras grâce au mécanisme de lipolyse et retourner dans la circulation. Ils servent de sources d'énergies alternatives au glucose pour les organes oxydatifs (muscles squelettiques, cœur, cerveau, foie...) et peuvent être également en partie ré-estérifiés dans les adipocytes (Kolditz & Langin 2010).

La lipolyse présente plusieurs étapes au cours desquelles les triglycérides sont transformés en diacylglycérol puis en monoacylglycérol et en glycérol, provoquant une libération de molécules d'acides gras à chaque étape. Chaque phase de la lipolyse est sous la dépendance d'une lipase spécifique qui catalyse les réactions successives d'hydrolyses (**Figure 6**).

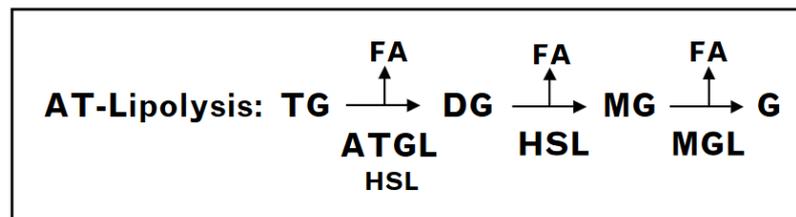


Figure 6: La lipolyse des triglycérides (TG) du tissu adipeux. L'ATGL (Adipose TriGlyceride Lipase) hydrolyse le TG. Le diacylglycérol (DG) est hydrolysé par la HSL (Hormone-Sensitive Lipase). Pour finir la MGL (MonoGlyceride Lipase) hydrolyse le monoacylglycérol pour libérer une molécule d'acide gras (FA) et de glycérol (G) (Zechner *et al.* 2005)

Ce processus de lipolyse est très finement contrôlé par différents stimuli, notamment hormonaux (catécholamines, glucagon, leptine, insuline...) provenant de l'innervation et de la vascularisation (**Figure 5**). Les catécholamines peuvent par exemple stimuler la lipolyse en interagissant avec les récepteurs adrénergiques β_1 , β_2 et β_3 (chez le rongeur seulement) (Kolditz & Langin 2010). Mais les catécholamines, notamment la noradrénaline et l'adrénaline, peuvent également inhiber leurs récepteurs adrénergiques α_2 . L'effet de ces molécules sur la lipolyse est donc dépendant de leurs affinités relatives pour chacun des récepteurs adrénergiques (Lafontan & Langin 2009). L'insuline joue également un rôle dans ce processus en exerçant une activité antilipolytique sur les adipocytes, via l'inhibition de la lipase HSL (*Hormone-sensitive lipase*) (Lafontan & Langin 2009). Même si l'ensemble des études ne sont pas unanimes, il a été observé de façon générale que les adipocytes du tissu adipeux viscéral

possèdent une activité lipolytique plus faible au niveau basale que ceux du tissu sous-cutané (Tchernof & Després 2013). Cela proviendrait de la différence de sensibilité des adipocytes viscéraux aux stimuli β -adrénergiques et à l'insuline.

1.4) Rôle endocrine :

Depuis la découverte de la leptine et la démonstration de sa sécrétion par le tissu adipeux (Zhang *et al.* 1994), ce dernier est désormais considéré comme un véritable organe endocrine, capable de sécréter de nombreuses protéines appelées adipokines (McGown *et al.* 2014). La liste de ces adipokines ne cesse de s'allonger (plus de 300 facteurs identifiés à ce jour). Il a été décidé dans cette revue de présenter une partie de celles-ci, certaines intervenant de façon essentielle dans la régulation des voies métaboliques de l'organisme. Ces adipokines agissent de manière paracrine, autocrine et endocrine permettant la communication entre le tissu adipeux et les autres organes comme le foie, le cerveau, les muscles ou le pancréas. Cette communication inter-organes est essentielle au maintien de l'homéostasie énergétique.

1.4.1) La leptine :

La leptine, dont le nom provient du *leptos* signifiant « mince », est une protéine de 16 kDa produit du gène *Ob*. Elle a longtemps été considérée comme l'hormone de la satiété grâce à sa faculté à réguler le métabolisme énergétique en stimulant la dépense énergétique et en réduisant la prise alimentaire. Inversement, une diminution du signal de la leptine induit une augmentation de la prise alimentaire et une diminution de la dépense énergétique (Farooqi *et al.* 1999). La leptine est majoritairement sécrétée par le tissu adipeux, particulièrement par les adipocytes blancs. Sa sécrétion varie suivant le type de tissu adipeux, elle est par exemple plus élevée dans le sous-cutané que dans le viscéral (Montague *et al.* 1998). Les récepteurs à la leptine sont transmembranaires et font partie de la famille des récepteurs aux cytokines de classe I. Ils sont présents au niveau de nombreux organes comme le foie, le cœur, le pancréas ou encore le muscle squelettique. La fixation de la leptine au récepteur sur le domaine extracellulaire conduit à une cascade de phosphorylation au niveau cytoplasmique aboutissant à la transcription de gènes impliqués dans la régulation de la dépense énergétique et de la prise alimentaire notamment en jouant négativement sur les gènes orexigènes (Bates *et al.* 2003).

L'homéostasie énergétique est finement régulée par différents mécanismes physiologiques et résulte de l'intégration de nombreux signaux d'origines nerveuse, hormonale et métabolique conduisant à des adaptations comportementales et métaboliques. Cela est rendu possible grâce à une communication permanente entre le tissu adipeux et le cerveau, passant principalement par la leptine (Trayhurn & Wood 2004). La leptine en se fixant à ses récepteurs présents sur les neurones du noyau arqué de l'hypothalamus va inhiber les peptides orexigéniques et stimuler les peptides anorexigéniques, initiant ainsi un signal de satiété (Minokoshi *et al.* 2002). Par ailleurs, la leptine pourrait moduler le système nerveux autonome afin de réguler la production hépatique de glucose et maintenir une glycémie normale (Robertson *et al.* 2008). De plus, à son rôle dans la régulation de l'homéostasie énergétique, la leptine intervient également grâce à son action paracrine et endocrine sur le métabolisme des lipides. La leptine est en effet capable de réguler l'accumulation lipidique dans le tissu adipeux (Maury & Brichard 2010), de stimuler la lipolyse adipeuse des acides gras (Minokoshi *et al.* 2002; Marcelin & Chua Jr 2010) et l'oxydation des acides gras dans le muscle squelettique (Zhang *et al.* 2010a) indépendamment de ses effets sur le comportement alimentaire. La leptine réduit également les effets lipogéniques de l'insuline au niveau adipocytaire (Walder *et al.* 1997) et musculaire (Muio *et al.* 1999). Chez le rongeur comme chez l'Homme, le taux de leptine plasmatique est corrélé avec la masse corporelle et la masse de tissu gras (Dardeno *et al.* 2010). Le taux élevé de leptine circulante chez les sujets obèses provoque un phénomène de résistance à la leptine. Un dysfonctionnement de son récepteur et notamment de sa phosphorylation au niveau du domaine intracellulaire pourrait être à l'origine du blocage du signal de la leptine et de l'apparition de cette résistance (Vázquez-Vela *et al.* 2008).

1.4.2) L'adiponectine :

L'adiponectine est la seconde adipokine d'un poids moléculaire de 30 kDa. Elle a été découverte de façon quasi-simultanée par quatre groupes de chercheurs indépendants (Scherer *et al.* 1995; Hu *et al.* 1996; Maeda *et al.* 1996; Nakano *et al.* 1996). L'expression de son messenger varie en fonction du tissu adipeux: elle est plus importante dans le tissu adipeux sous-cutané que viscéral (Lihn *et al.* 2004). Il s'agit d'une hormone retrouvée dans la circulation en grande quantité, entre 3 et 30 mg.L⁻¹ chez un sujet sain, soit 0.01% des protéines plasmatiques (Ouchi *et al.* 2011). Sa protéine est retrouvée sous différentes formes : en trimère, hexamère, octadécamères ou globulaire (Galic *et al.* 2010). Elle se fixe à deux récepteurs transmembranaires appelés AdipoR1 et R2. Si, chez la souris, l'expression de l'AdipoR1 est

ubiquitaire (très présent dans le muscle squelettique), l'expression de l'AdipoR2 est quant à lui principalement dans le foie. Chez l'Homme les deux types de récepteurs seraient trouvés dans le muscle (Civitarese *et al.* 2004). L'interaction de l'adiponectine à son récepteur induit plusieurs cascades de signalisation intracellulaire conduisant à l'augmentation de l'oxydation des acides gras, de la captation du glucose au niveau musculaire et une réduction de la néoglucogenèse hépatique.

L'expression de l'adiponectine est inversement corrélée avec la masse corporelle et de nombreuses études ont démontré le lien entre l'hypo adiponectinémie et les troubles métaboliques tels que le diabète, l'hypertension ou l'athérosclérose (Rasouli & Kern 2008). L'utilisation de modèles de souris transgéniques déficientes en adiponectine a permis de mettre en évidence chez ces animaux une diminution de la sensibilité à l'insuline (Nawrocki *et al.* 2006) alors qu'à l'inverse une surexpression d'adiponectine dans le tissu adipeux de souris obèses entraîne une amélioration de la survie des adipocytes, de l'inflammation et l'insulino-sensibilité au niveau tissulaire et systémique (Yamauchi *et al.* 2003; Otabe *et al.* 2007). Les effets de cette surexpression semblent également varier suivant le type de dépôts adipeux. Elle réduit la masse de tissu viscéral et augmente celle du sous-cutané en stimulant l'hyperplasie de ses adipocytes (Kim *et al.* 2007b). De plus, la formation de complexes de haut poids moléculaire de l'adiponectine semble être nécessaire pour sa fonctionnalité et son rôle protecteur sur la perte de sensibilité à l'insuline chez l'Homme comme chez les animaux diabétiques (Pajvani *et al.* 2004; Wang & Scherer 2008).

1.4.3) Les adipocytokines:

En plus de la leptine et de l'adiponectine, le tissu adipeux sécrète de nombreuses autres molécules. Si certaines sont produites par l'adipocyte lui-même, une bonne partie de ces molécules sont sécrétées par les cellules de la fraction stroma vasculaire, notamment par les macrophages.

Le *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) est principalement sécrété par les macrophages du tissu adipeux viscéral, bien qu'une part non négligeable de sa production soit également réalisée par les adipocytes. Il est synthétisé sous la forme d'une protéine transmembranaire de 26 kDa qui sera ensuite clivée en une protéine soluble de 17 kDa. Si cette molécule possède une activité lipolytique et est capable de diminuer le recrutement, ainsi que la différenciation des préadipocytes (Cawthorn & Sethi 2008), elle a été surtout particulièrement étudiée pour son

rôle de cytokine pro-inflammatoire. Chez l'humain et l'animal obèses et diabétiques, les taux d'expression et taux plasmatiques de TNF- α sont augmentés et ont des répercussions sur le développement de l'insulino-résistance (Hotamisligil *et al.* 1993).

Autre protéine pro-inflammatoire dont le taux circulant augmente en fonction de la masse grasse, l'interleukine 6 (IL-6) possède une expression 2 à 3 fois plus importante dans le tissu adipeux viscéral que dans le sous-cutané. Ce tissu adipeux produit même le tiers de la quantité totale circulante d'IL-6 (Fried *et al.* 1998). Pour le TNF- α , comme pour l'IL-6, il a été montré qu'une perte de poids était associée à une diminution de leurs concentrations circulantes (Cottam *et al.* 2004).

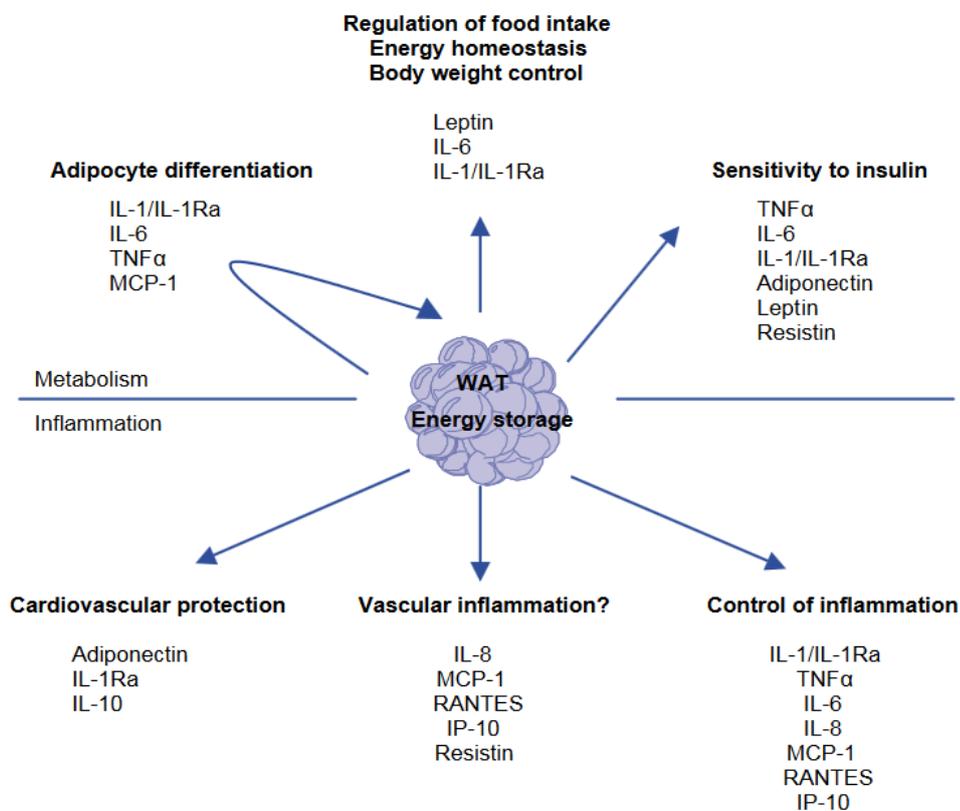


Figure 7: Protéines synthétisées et sécrétées par le tissu adipeux blanc. Le tissu adipeux sécrète une très large palette de molécules essentielles au maintien de l'homéostasie de l'organisme en régulant le métabolisme énergétique et la balance inflammatoire. Lors d'une prise excessive de masse adipeuse, ces molécules participent activement au développement des pathologies associées à l'obésité (d'après (Juge-Aubry *et al.* 2005)).

Le tissu adipeux sécrète d'autres cytokines (et chimiokines) pro-inflammatoires comme le facteur MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*), la résistine, les interleukines -1 et 8 (IL-1, IL-8), mais également des cytokines anti-inflammatoires comme le *transforming growth*

Factor-β (TGFβ), et les interleukines- 4 et 10 (IL-4, IL-10) qui vont également intervenir dans la régulation de la balance inflammatoire et métabolique de l'organisme. L'activité endocrinienne du tissu adipeux ne se limite pas à ces dernières cytokines, la **figure 7** regroupe quelques molécules sécrétées par les adipocytes et la fraction stroma vasculaire du tissu adipeux ainsi que leurs fonctions.

Les paragraphes ci-dessus ne dressent pas une liste exhaustive de molécules sécrétées par le tissu adipeux. Ils soulignent en revanche, l'importance du rôle endocrine de ce dernier et la diversité des molécules qu'il est en mesure de produire. Ces molécules sont d'une importance capitale dans la régulation du métabolisme énergétique, de la prise alimentaire ou encore de certains phénomènes inflammatoires. La croissance excessive du tissu adipeux conduit à une dérégulation de la production et de la sécrétion de ces molécules qui joueront une part active dans l'apparition des troubles métaboliques associés à l'obésité.

2) Le tissu adipeux brun :

De par sa localisation, sa structure et ses fonctions, le tissu adipeux brun présente un profil très différent du tissu adipeux blanc. Celui-ci est retrouvé uniquement chez les mammifères et va jouer un rôle essentiel dans l'homéothermie. Le tissu adipeux brun est composé très majoritairement d'adipocytes bruns qui contrairement aux adipocytes blancs n'ont pas comme fonction principale le stockage des triglycérides mais la production de chaleur en oxydant les acides gras. Ce processus, appelé thermogénèse, a été très bien décrit chez les rongeurs. Il agit de façon très active à la naissance, au cours d'une exposition chronique au froid (NST : *Non-shivering thermogenesis*, thermogénèse sans frisson) ou du processus de digestion (DIT : *Diet induced thermogenesis*, thermogénèse induit par l'alimentation).

La thermogénèse du tissu adipeux brun est également très importante chez les espèces hibernantes où son activation permet d'augmenter la température de ces mammifères au cours de leur phase de réveil. Si la présence et le rôle du tissu adipeux brun chez le rongeur tout au long de sa vie et chez la plupart des mammifères nouveau-nés (humain inclus) sont clairement établis (Cannon & Nedergaard 2004), ces constats chez l'adulte sont restés longtemps controversés (Nedergaard *et al.* 2007). En effet, il a été considéré jusqu'à récemment que le tissu adipeux brun régressait voire disparaissait chez les grands mammifères ainsi que chez l'Homme. Cependant des études menées au cours de ces dernières années ont bouleversé cette

idée. En utilisant la tomographie par émission de positrons fluorescents, elles ont mis en évidence l'existence d'un tissu adipeux brun actif et fonctionnel chez l'Homme adulte (Cypess *et al.* 2009; van Marken Lichtenbelt *et al.* 2009; Virtanen *et al.* 2009).

Le tissu adipeux brun chez le rongeur est organisé en dépôts principalement localisés dans les régions interscapulaires et médiastinales (péri-aortiques, péricardiques et périrénales). Chez le nouveau-né humain, le tissu adipeux brun est localisé en plusieurs dépôts dans la région interscapulaire alors que chez l'adulte, ces dépôts ont été retrouvés au niveau paravertébral entre les vertèbres cervicales et thoraciques, ainsi que la région supraclaviculaire (**Figure 4**, page 25). Il a récemment été démontré que la présence de ce tissu adipeux brun était chez l'humain inversement corrélée à l'indice de masse corporelle, suggérant ainsi un rôle métabolique de ce tissu chez l'adulte (Cypess *et al.* 2009; Chechi *et al.* 2014).

Les adipocytes du tissu adipeux brun ont un aspect multiloculaire, avec un cytoplasme contenant de multiples mitochondries et vacuoles lipidiques de petites tailles (**Figure 8**).

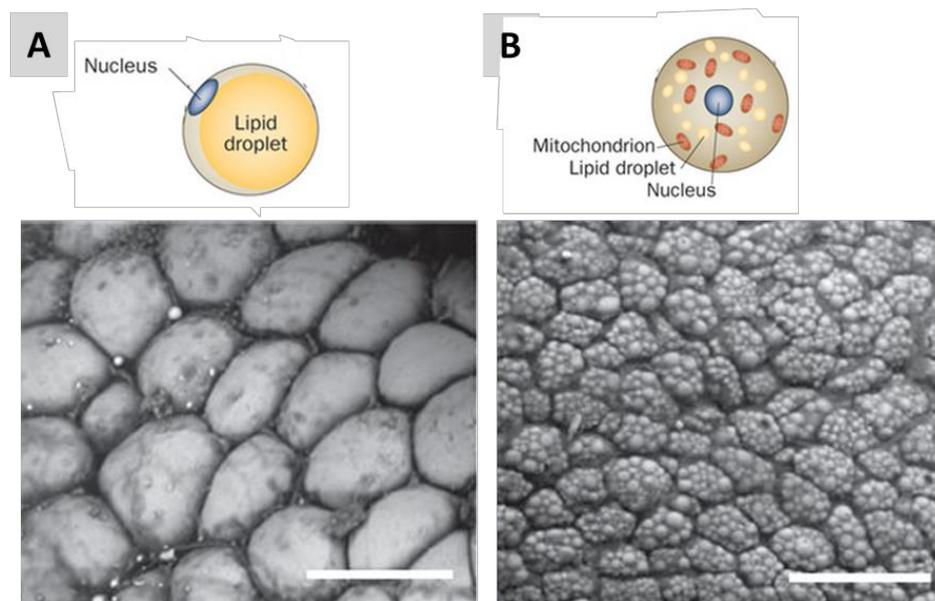


Figure 8: Morphologie et composition des adipocytes blancs et bruns. Représentation graphique et image de microscopie électronique (Barre d'échelle = 50 μ m) (Bartelt & Heeren 2014).

Ce tissu est également très richement pourvu en vaisseaux sanguins et nerfs. L'innervation est, comme pour le tissu adipeux blanc, sous le contrôle du système nerveux sympathique et de son neuromédiateur la noradrénaline, puissant activateur de la thermogénèse (Cannon & Nedergaard 2004) La grande capacité thermogénique des adipocytes bruns est

permise grâce à la présence en abondance dans la membrane interne de leur mitochondrie d'une protéine découplante appelée thermogénine, ou plus couramment UCP-1 (*Uncoupling Protein 1*). Au cours d'une exposition au froid, il a été démontré que la noradrénaline, produite par le système nerveux sympathique, augmentait le nombre d'adipocytes bruns, de mitochondries, ainsi que l'expression d'UCP-1 (Ricquier *et al.* 1984; Bukowiecki *et al.* 1986). Cette protéine UCP-1 assure le découplage de la chaîne respiratoire mitochondriale permettant ainsi aux mitochondries des adipocytes bruns d'oxyder plus rapidement les coenzymes en produisant en proportion peu de molécules d'ATP (Adénosine triphosphate). C'est l'énergie de ces oxydations qui sera dissipé sous forme de chaleur (Nedergaard *et al.* 2005; Ricquier 2005).

L'étude des adipocytes bruns connaît un regain d'intérêt important suscité depuis la démonstration de leur présence chez l'Homme et fait l'objet d'un intérêt tout particulier depuis quelques années, également par la mise en évidence récente du phénomène de « *Browning* » ou de Beigisation. Ce phénomène correspond à l'apparition en nombre de cellules adipeuses à la morphologie et au phénotype d'adipocyte brun au sein du tissu adipeux blanc. Néanmoins ces adipocytes proviennent d'une lignée cellulaire plus proche de celle des adipocytes blancs que des bruns (**Figure 9**).

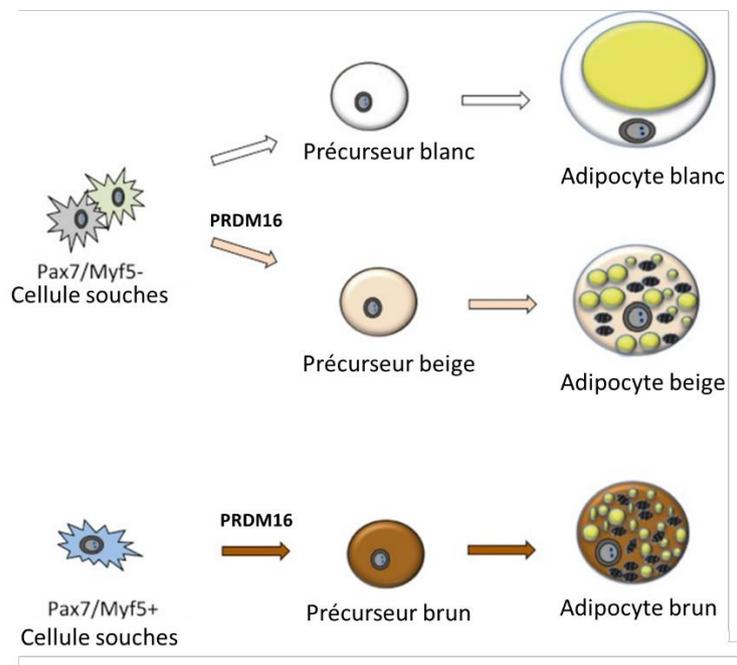


Figure 9: Origines cellulaires des adipocytes. Deux types de cellules souches aboutissent à la formation de trois précurseurs différents des adipocytes (Wu *et al.* 2013).

Ces adipocytes particuliers ont été appelés adipocytes beiges ou brit (brown-in-white). C'est l'induction du gène PRDM16 qui serait impliqué dans la différenciation des précurseurs adipocytaires blancs en adipocytes beiges (Wu *et al.* 2013). En absence de stimuli, ils sont présents en faible quantité, essentiellement dans le tissu adipeux sous-cutané, et avec une faible activité thermogénique. L'activation et la prolifération de ces adipocytes beiges sont retrouvées en réponse à des stimuli thermogéniques comme une exposition au froid, une stimulation β -adrénergique ou une activité physique (Giralt & Villarroya 2013; Harms & Seale 2013; Cereijo *et al.* 2015). Ils sont alors en mesure d'exprimer fortement UCP-1 et d'avoir une activité thermogénique bien plus importante que les adipocytes blancs (Ishibashi & Seale 2010; Petrovic *et al.* 2010; Wu *et al.* 2012a). Il a également été démontré qu'une ablation sélective de ces adipocytes beiges augmentait la sensibilité des souris à l'obésité et à l'insulino-résistance (Cohen *et al.* 2014).

Les études actuelles sur le *Browning* tendent à mieux connaître les mécanismes d'apparition de ce phénomène afin de stimuler la production de ces adipocytes beiges, métaboliquement plus actifs que les blancs, au sein du tissu adipeux des individus obèses dans l'espoir de favoriser la perte de poids et la réduction des pathologies métaboliques associées à l'obésité (Chechi *et al.* 2014). A l'opposé de ce processus de *brownisation*, un apport alimentaire excessif et prolongé peut se traduire au sein du tissu adipeux brun par une accumulation anormale de lipides au sein des adipocytes bruns. La conséquence physiologique de ce phénomène se traduit par des dysfonctions mitochondriales et un défaut de l'activité thermogénique de ces adipocytes. On parle alors de phénomène de « *Whitening* » (Shimizu *et al.* 2014; Shimizu & Walsh 2015). Celui-ci sera présenté et discuté plus en détail dans la troisième partie de la revue sur les dérégulations fonctionnelles du tissu adipeux à l'obésité.