



# Répartition du tissu adipeux : implications cliniques

L'accumulation excessive du tissu adipeux est à l'origine de l'obésité. Cependant, sa sévérité n'a pas de corrélation directe avec les comorbidités. Ces dernières sont plutôt liées au type de répartition du tissu adipeux qu'à sa quantité totale. L'analyse morphologique et fonctionnelle de la graisse révèle des différences significatives spécifiques à sa localisation. Le tissu adipeux est donc un véritable organe constitué de plusieurs types de cellules ayant différentes capacités d'hypertrophie, d'hyperplasie et de différenciation. Alors que la première est plus développée au niveau sous-cutané, où les adipocytes sont très volumineux, les autres sont caractéristiques de la localisation intrapéritonéale. Finalement, la sévérité de l'obésité est en rapport avec l'hypertrophie, alors que les comorbidités sont associées à la capacité de multiplication et de différenciation.

Rev Med Suisse 2008 ; 4 : 844-7

**C. Leyvraz**  
**C. Verdumo**  
**V. Giusti**

Drs Céline Leyvraz, Chantal Verdumo et Vittorio Giusti  
Service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme  
CHUV, 1011 Lausanne  
celine.leyvraz@chuv.ch  
chantal.verdumo@chuv.ch  
vittorio.giusti@chuv.ch

## Localization of adipose tissue : clinical implications

The excessive accumulation of the adipose tissue is at the origin of the obesity. However its severity has no direct correlation with the comorbidities. These last ones are rather linked to the type of distribution of the fat than to its total quantity. The morphological and functional analysis of the adipose tissue reveals specific differences in its localization. The adipose tissue is thus a complex organ constituted by several cell types having various capacities of hypertrophy, hyperplasia and differentiation. While the first one is more predominant in the subcutaneous compartment, where the cell size is big, the others are more specific of the visceral adipocytes. Finally the severity of the obesity is linked to hypertrophy, while the comorbidities are associated with the capacity of proliferation and differentiation.

## INTRODUCTION

L'augmentation importante de la prévalence de l'obésité dans le monde entier a poussé l'Organisation mondiale de la santé (OMS) à la retenir comme maladie du millénaire et l'on parle maintenant d'une vraie pandémie. L'obésité constitue, en effet, l'un des plus graves problèmes de santé publique de notre temps. L'OMS l'a définie comme «une accumulation anormale ou excessive de tissu adipeux représentant un danger pour la santé».<sup>1</sup>

Pendant très longtemps le tissu adipeux a été considéré comme une entité passive sans aucune fonction physiologique si ce n'est le rôle d'isolation thermique et de stockage de triglycérides. Dans les années 50, une forme d'obésité clinique, dite androïde (abdominale), a été décrite comme favorisant le développement du diabète de type 2 et l'athérosclérose. Ce n'est qu'à partir des années 80, que le concept de syndrome métabolique a été proposé. A ce moment-là, sous différentes appellations telles que syndrome X, syndrome plurimétabolique ou encore syndrome d'insulino-résistance, la relation entre dysfonction métabolique et accumulation abdominale du tissu adipeux a été bien démontrée. Les progrès de l'imagerie médicale ont ensuite permis de connaître de manière détaillée la répartition de la graisse et donc d'identifier les diverses localisations de ce tissu.

Au fil des années, l'avance de la recherche a mis en évidence que ces différences de localisation du tissu adipeux correspondent à des différences sur le plan morphologique et surtout fonctionnel.

Ces dissimilitudes sont telles que de nos jours le tissu adipeux est considéré comme un véritable organe constitué de plusieurs types de cellules et ayant des capacités d'hypertrophie, d'hyperplasie et de différenciation distinctes.

Au-delà de la controverse sur la valeur du concept scientifique du syndrome métabolique, il s'agit ici de discuter de quelques éléments qui différencient le tissu adipeux viscéral du tissu adipeux sous-cutané et de voir l'importance de l'excès de chacun de ces tissus comme facteur de risque cardio-métabolique.

## PLASTICITÉ DU TISSU ADIPEUX

Pendant très longtemps, sur le plan physiopathologique, l'obésité a été séparée en deux types: obésité hyperplasique et obésité hypertrophique.

La première semblait liée à un accroissement du tissu adipeux par l'augmentation du nombre des adipocytes pendant l'enfance et l'adolescence. Cette hyperplasie serait définitive et donc il serait, par la suite, difficile d'imposer une réduction importante de la surcharge pondérale à un adulte obèse qui fut autrefois un enfant et un adolescent obèse.

Par opposition, l'obésité de type hypertrophique, typique de l'âge adulte, semblait liée à une augmentation du tissu adipeux par augmentation du volume des adipocytes. Dans cette situation l'hypertrophie du tissu pourrait être réduite par la restriction calorique, alors que l'hyperplasie des cellules était considérée comme irréversible.

Selon cette théorie la capacité de multiplication cellulaire du tissu adipeux serait donc perdue à l'âge adulte et, par conséquent, la possibilité d'augmenter l'aptitude à stocker des réserves énergétiques ne serait liée, à ce moment, qu'à la capacité d'augmentation de volume.

L'avancement de la recherche et les nouvelles techniques d'analyse cellulaire ont permis, au cours de ces dernières années, de mettre en évidence les extraordinaires capacités du tissu adipeux de s'adapter à toute situation métabolique avec une plasticité cellulaire surprenante. En effet, la «graisse», loin d'être une entité passive, est un organe complexe constitué d'une population hétérogène de cellules entourées de vaisseaux et de nerfs. L'augmentation du tissu adipeux, que nous observons chez les obèses, est en partie liée à l'augmentation de la taille des adipocytes et en partie à l'accroissement de leur nombre.

Cette hyperplasie est reliée à la prolifération et à la différenciation de cellules précurseurs en adipocytes. Les phénomènes d'adipogenèse dépendent des interactions entre les tissus adipeux et les autres organes.

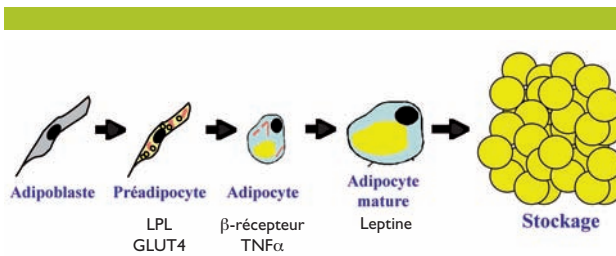
Il est important de souligner que, contrairement à l'ancienne théorie, les capacités de multiplication (hyperplasie) et de différenciation cellulaire de l'organe adipeux sont permanentes, c'est-à-dire persistantes tout au long de la vie. Ceci a été largement documenté ces dernières années par la microscopie électronique et d'autres techniques.

La **figure 1** montre la variété de cellules constituant le tissu adipeux: lors de la différenciation la cellule acquiert progressivement sa morphologie typique et surtout ses fonctions métaboliques spécifiques lui permettant de réaliser la lipogenèse qui sera, dans l'adipocyte mature, confirmée par l'expression de la leptine, témoin de la capacité de stockage de triglycérides.

## RÉPARTITION DU TISSU ADIPEUX

L'organe adipeux présente donc une grande variété cellulaire et d'importantes capacités d'adaptation fonctionnelle, grâce à sa plasticité tissulaire. Cependant, en fonction de leur localisation les capacités des adipocytes varient de manière significative.

Sur le plan clinique, la différence entre obésité abdominale et gynoïde est bien connue. Le syndrome métabo-



**Figure 1. Tissu adipeux**

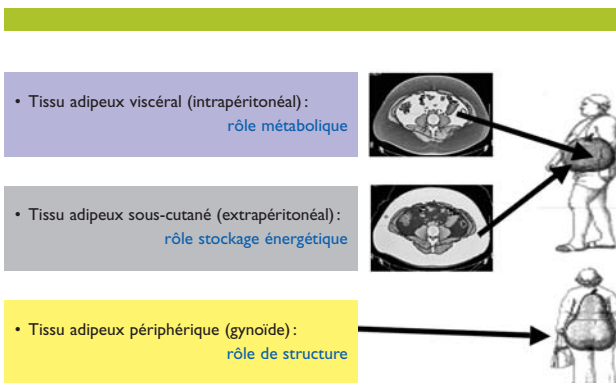
Il conserve tout au long de la vie sa capacité de différenciation et prolifération des cellules souches en adipocytes. Lors de l'adipogenèse des facteurs typiques, des activités métaboliques sont exprimées au niveau cellulaire, témoignant de la maturation morphologique et fonctionnelle. L'adipocyte mature exprime en grande quantité la leptine, signe de sa capacité de stockage des triglycérides.

lique et le risque cardiovasculaire sont notamment corrélés au tissu adipeux viscéral (intrapéritonéal) et non pas à la graisse sous-cutanée. En effet, la taille et le nombre d'adipocytes, ainsi que le niveau d'expression des gènes impliqués dans l'adipogenèse et la lipogenèse sont différents entre ces divers emplacements.

Nous avons résumé dans la **figure 2** les trois localisations du tissu adipeux: a) la graisse intrapéritonéale est impliquée dans toutes les activités métaboliques et donc corrélée aux comorbidités cardio-métaboliques; b) la graisse abdominale extrapéritonéale (sous-cutanée) a une fonction de réserve énergétique et c) la graisse périphérique sous-cutanée (gynoïde) a un rôle structurel (isolation mécanique et thermique) et de réserve énergétique spécifique pour la grossesse. En effet, les adipocytes localisés au niveau des fesses et des cuisses sont très sensibles aux hormones féminines et leur quota de triglycérides est utilisé pour nourrir le fœtus en cas de restriction de l'apport calorique. Cette localisation disparaît progressivement à la ménopause, favorisant la répartition abdominale.

## Tissu adipeux viscéral

Le tissu adipeux viscéral ne représente que 5 à 20% du tissu adipeux total. Il n'est pas un lieu de stockage privilégié.



**Figure 2. Différentes localisations du tissu adipeux**

Elles sont l'expression des différentes fonctions des adipocytes. Le type de répartition de la graisse détermine les implications cliniques relatives.



gié et sa capacité de prolifération semble faible, contrairement au tissu sous-cutané, cependant, sa localisation en amont du foie lui fait jouer un rôle d'autant plus important. Sa morphologie, plus irrégulière, est moins bien organisée que celle du tissu sous-cutané (figure 3), mais son innervation et sa vascularisation sont plus importantes. Il est en outre le siège d'une lipolyse intense, avec un renouvellement très rapide des acides gras qu'il stocke.

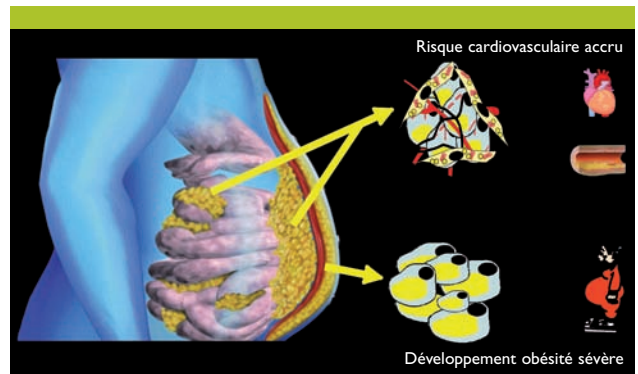
Les adipocytes viscéraux sont plus résistants à l'action antilipolytique de l'insuline mais plus sensibles aux effets des catécholamines que les cellules sous-cutanées. D'autre part, leur développement semble étroitement lié à l'action du cortisol et à sa production locale.

Leurs faibles réserves énergétiques sont utilisées dans les situations de stress métabolique aigu, lorsqu'une disponibilité immédiate d'énergie est nécessaire.

### Tissu adipeux sous-cutané

Le tissu adipeux sous-cutané est organisé en lobules réguliers (figure 3) et métaboliquement plus stables que le viscéral. Les adipocytes sous-cutanés peuvent être de taille très variée reflétant la très grande plasticité de ce tissu. Leur grande capacité de stockage de graisse sous forme de triglycérides va permettre au corps d'absorber les surplus énergétiques.

En cas de balance énergétique positive, les cellules s'adaptent d'abord en s'hypertrophiant.<sup>2</sup> Dans un deuxième temps, par un phénomène de cause à effet, elles deviennent hyperplasiques. Cette capacité à s'étendre pourrait aller jusqu'à atteindre une taille critique qui serait génétiquement déterminée et spécifique de chaque dépôt de tissu adipeux. Les adipocytes ayant rejoint leur taille maximale devraient ensuite augmenter en nombre.



**Figure 3. Tissu adipeux viscéral**

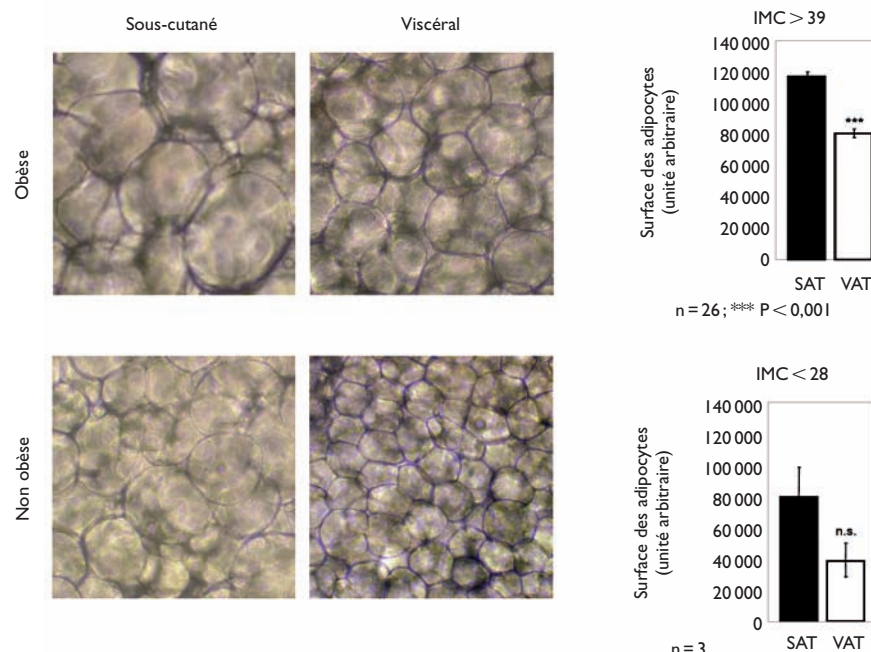
Il présente une vascularisation et une innervation plus importantes que le tissu sous-cutané. Sa morphologie est plus irrégulière avec une grande variété cellulaire. Cette localisation est extrêmement active sur le plan métabolique et liée à un risque cardiovasculaire accru.

Une plus grande capacité de stockage du tissu adipeux sous-cutané pourrait en théorie avoir un effet préventif et limiter l'accumulation de graisse viscérale.

Une étude récente a d'ailleurs montré que l'hyperplasie est présente de manière prédominante dans la graisse sous-cutanée, alors que l'hypertrophie des cellules est observée dans les tissus sous-cutanés et viscéraux.<sup>3</sup>

### INTERACTIONS ENTRE TISSU ADIPEUX VISCÉRAL ET SOUS-CUTANÉ

L'excès de tissu adipeux viscéral est aujourd'hui unanimement reconnu comme associé à diverses anomalies du syndrome métabolique : baisse de la tolérance au glucose,



**Figure 4. Sections de tissus adipeux**

La taille des adipocytes est dépendante de la localisation du tissu ainsi que de l'index de masse corporelle; VAT : tissu adipeux viscéral; SAT : tissu sous-cutané.



hypertension artérielle, dyslipidémie, etc.<sup>4</sup> Le volume de ce tissu est en particulier le paramètre le mieux corrélé à l'indice de sensibilité à l'insuline.

Une accumulation excessive de celui-ci pourrait également être un marqueur d'une dysfonction du tissu adipeux le rendant incapable de stocker de manière appropriée les surplus énergétiques. C'est en effet ce niveau de capacité de stockage qui pourrait déterminer notre susceptibilité individuelle de développer un syndrome métabolique.

Dans le cas où le tissu adipeux sous-cutané d'un individu est capable d'amener jusqu'à lui et de stocker les excès énergétiques de façon adéquate, comme il devrait être, cette personne serait protégée. Dans le cas contraire, par exemple dans le cas où ce tissu est absent, déficient ou résistant vis-à-vis de l'insuline et avec une capacité de stockage limitée, l'excès de graisse serait alors stocké de manière indésirable dans le foie, le cœur et le tissu adipeux viscéral.

De manière paradoxale, la personne ayant plus de capacité d'accumulation de tissu adipeux sous-cutané, et donc à risque de développer une obésité importante, a moins de risques de développer une maladie métabolique.

## NOS RÉSULTATS

Chez la femme, différentes études ont pu montrer que les adipocytes viscéraux sont environ 20-25% plus petits que leurs homologues sous-cutanés.<sup>5,6</sup> Par contre, chez l'homme, cette différence régionale ne semble pas si claire.<sup>7</sup>

Pour notre part, nous avons pu mesurer la surface des cellules chez 26 patientes obèses (IMC = 42,5 (range 39-54)) et nous avons mis en évidence une différence de 32% entre cellules viscérales et sous-cutanées (figure 4). Il est intéressant de voir que cette différence est très variable

entre patientes, puisque elle peut être de non significative (7% de différence) jusqu'à hautement significative avec une différence de plus de 50%.

Ces caractéristiques pourraient refléter des capacités d'hyperplasie et/ou hypertrophie des cellules très distinctes entre sujets. Nous avons pu voir également que dans un petit groupe de trois patientes non obèses (IMC = 24-27), la surface des cellules est nettement réduite, en comparaison de celle du groupe avec IMC > 39, et semblerait plus marquée pour les adipocytes viscéraux (-51% vs -32% pour les cellules du tissu adipeux sous-cutané).

Ces différents résultats sont d'autant plus intéressants que la taille d'un adipocyte est le reflet de sa fonction. En effet, plus la cellule sous-cutanée est grande, plus elle présente une activité lipolytique importante, une activité LPL augmentée et donc une capacité de stockage accrue. La taille de la cellule sous-cutanée est également déterminante au niveau de la sécrétion de plusieurs adipocytokines, dont la leptine et le TNF- $\alpha$ .<sup>8</sup> Il a même été proposé que ce paramètre soit utilisé comme facteur prédictif de complications métaboliques.<sup>9,10</sup> ■

### Implications pratiques

- > L'index de masse corporelle n'est pas un bon paramètre pour évaluer le risque métabolique et cardiovasculaire
- > Le tissu adipeux conserve ses capacités de prolifération et différenciation tout au long de la vie
- > L'interaction équilibrée entre capacité de stockage énergétique du tissu adipeux sous-cutané et mobilisation rapide des triglycérides du tissu viscéral est indispensable pour éviter les dysfonctions métaboliques et l'obésité sévère

## Bibliographie

- 1 \* World health organisation, WHO. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Publication WHO/NUT/NCD/98.1. Report of a WHO Consultation presented at the World health organisation, Geneva: 1998.
- 2 Cinti S. The adipose organ. Prostaglandins leukot essent fatty acids. 2005;73:9-15.
- 3 Drolet R, Richard C, Sniderman AD, et al. Hypertrophy and hyperplasia of abdominal adipose tissues in women. *Int J Obes* 2007;1-9.
- 4 \*\* Desprès JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006;444:881-7. Review.
- 5 Reynisdottir S, Dauzats M, Thörne A, et al.

- Comparison of hormone-sensitive lipase activity in visceral and subcutaneous human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4162-6.
- 6 Tchernof A, Bélanger C, Morisset AS, et al. Regional differences in adipose tissue metabolism in women: Minor effect of obesity and body fat distribution. *Diabetes* 2006;55:1353-60.
- 7 Boivin A, Brochu G, Marceau S, et al. Regional differences in adipose tissue metabolism in obese men. *Metabolism* 2007;56:533-40.
- 8 Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, et al. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab*

2007;92:1023-33.

- 9 Weyer C, Foley JE, Bogardus C, et al. Enlarged subcutaneous abdominal adipocyte size, but not obesity itself, predicts type II diabetes independent of insulin resistance. *Diabetologia* 2000;43:1498-506.
- 10 Tittelbach TJ, Berman DM, Nicklas BJ, et al. Racial differences in adipocyte size and relationship to the metabolic syndrome in obese women. *Obes Res* 2004; 12:990-8.

\* à lire

\*\* à lire absolument