

Stress métaboliques pro-inflammatoires, adipokines et maladies respiratoires

A.T. Dinh-Xuan

Service de Physiologie-Explorations Fonctionnelles, Hôpital Cochin, AP-HP, Université Paris-Descartes, Faculté de Médecine, Paris, France

Le bon fonctionnement de l'organisme humain dépend des mécanismes homéostatiques permettant le maintien de nombreux équilibres indispensables à la vie. Parmi ceux-ci l'équilibre énergétique est non seulement un des plus importants car lié aux mécanismes fondamentaux de la vie, il est également l'un des plus complexes mais aussi le moins bien connu. Cette complexité vient du fait que les organismes pluricellulaires (auxquels appartient l'organisme humain) doivent faire face à des agressions (ou stress) métaboliques nombreuses et variées. Si nos ascendants ont connu, en des temps pas si éloignés, le stress métabolique privatif (autrement dit la famine), nos descendants (et un grand nombre d'entre nous déjà) sont dorénavant exposés au risque du stress métabolique excédentaire menant à l'obésité. A côté de cet aspect quantitatif, les agressions métaboliques peuvent également avoir des causes diverses allant du défaut d'apport en éléments nutritifs essentiels (glucose, acides aminés), mais aussi en oxygène dont le défaut (l'hypoxie) va déclencher la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et l'excès (l'hyperoxie) peut engendrer un stress oxydatif, aux conséquences redoutables pour le fonctionnement cellulaire et l'homéostasie de l'organisme entier. Face aux stress métaboliques, l'organisme humain a appris à se défendre, en ayant recours aux hormones et autres neuromédiateurs, les uns réglant le métabolisme cellulaire, les autres contrôlant le comportement alimentaire.

Longtemps négligé, car simplement vu comme un simple lieu de stockage des réserves graisseuses, le tissu adipeux est désormais considéré comme un acteur essentiel de la régulation métabolique par la découverte de ses produits de synthèse appelés hormones adipocytaires. De plus, certaines molécules synthétisées par l'adipocytes sont de véritables cytokines, que l'on regroupe désormais sous le nom d'adipokines (contraction du mot « adipo-cytokines ») [1, 2].

Après un bref rappel sur les propriétés physiologiques des principales adipokines, nous essaierons de dresser un tableau récapitulatif des implications possibles entre le métabolisme énergétique et la fonction respiratoire.

Leptine

La leptine, dont l'étymologie grecque « *leptos* » signifie « minceur », est le produit de l'expression du gène *ob*, abréviation du mot obèse (tout le contraire de la minceur !). Cette apparente contradiction vient des circonstances de la découverte du gène *ob* [3]. Des souris dont le gène *ob* est muté présentent une surcharge pondérale et une hyperglycémie équivalentes à l'obésité et au diabète de type 2 chez l'homme [3]. La protéine codée par le gène *ob* est majoritairement synthétisée par l'adipocyte (et en partie par le placenta et la

muqueuse gastrique). L'action physiologique principale de cette protéine est d'inhiber l'appétit [4]. Puisque que cet effet anorexigène favorise la minceur corporelle, cela justifie le nom de leptine conféré à cette hormone (cf. *supra*).

Synthétisée par le tissu adipeux puis sécrétée dans la circulation, la leptine franchit la barrière hémato-méningée et passe dans le liquide céphalo-rachidien. Dans le système nerveux central, la leptine agit au niveau de l'hypothalamus et modifie le comportement alimentaire et la thermogenèse en inhibant les neurones synthétisant le neuropeptide Y (NPY) et l'AgRP (*agouti-related peptide*) localisés dans le noyau arqué (fig. 1). NPY et AgRP étant des neurotransmetteurs favorisant l'appétit (effet orexigène), l'action anorexigène de la leptine est donc indirecte puisqu'elle passe par l'inhibition des neurones NPY et AgRP. En diminuant la masse grasse, principale source de leptine, le jeûne prolongé diminue la leptinémie, lève l'effet inhibiteur de la leptine sur les neurones NPY et AgRP, et favorise ainsi la prise alimentaire. L'alimentation, par l'augmentation de la masse grasse et de la leptinémie, aura un effet inverse (fig. 1).

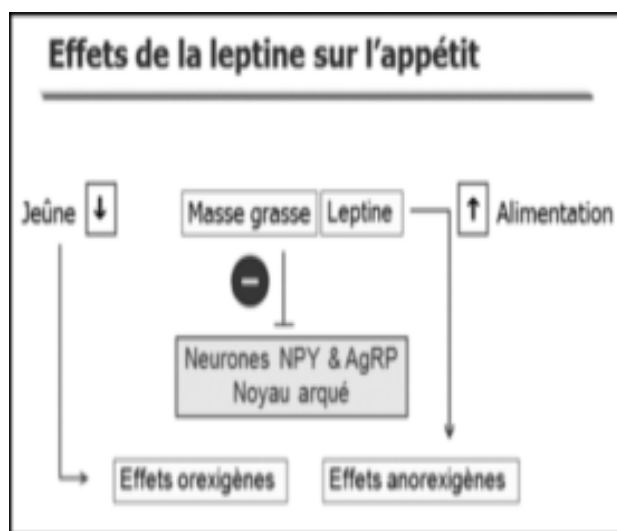


Fig. 1. Effets de la leptine sur l'appétit (voir texte). NPY: neuropeptide Y; AgRP : agouti-related peptide

Très vite, les analogies structurales entre la leptine et de nombreuses cytokines (dont les interleukines (IL) IL-6, IL-11 et IL-12 ont été mises en évidence [5,6]. Dès lors, en plus de son action hormonale régulant la prise alimentaire et l'équilibre énergétique, il apparaît que la leptine puisse également avoir un rôle dans l'immunité et l'inflammation [2,7].

Leptine et asthme

Plusieurs arguments plaident en faveur de l'implication probable de la leptine dans la physiopathologie de l'asthme. Premièrement, la concentration plasmatique de la leptine est plus élevée chez les enfants asthmatiques par rapport aux enfants témoins sains [8-11]. Deuxièmement, un traitement anti-inflammatoire par des glucocorticoïdes inhalés réduit la leptinémie en la ramenant à un niveau comparable à celui des témoins sains [9]. Enfin, une récente étude épidémiologique impliquant près de 6 000 sujets montre une association significative entre la leptinémie et l'asthme [12]. Cette association est plus forte chez les femmes que chez les hommes. De plus, l'asthme des femmes non ménopausées semble plus fortement lié (par rapport aux femmes ménopausées) à une concentration plasmatique élevée de leptine [12]. Une étude franco-hollandaise portant sur les femmes avec un asthme léger, d'âge et de VEMS comparables, a montré que celles présentant une surcharge pondérale ont une hyperréactivité bronchique plus marquée que celles ayant un index de masse corporelle (IMC) normal [13].

Chez les sujets non obèses, il semble donc que la leptinémie soit élevée chez les asthmatiques par rapport aux témoins sains. En revanche, une étude comparant les asthmatiques obèses (IMC = 30) aux obèses non asthmatiques, la concentration plasmatique de leptine n'est pas sensiblement différente entre les deux groupes [14]. Dans cette même étude, les auteurs se sont également intéressés à l'adiponectine, deuxième adipokine dont le rôle physiologique et physiopathologique dans les maladies respiratoires est de plus en plus étudié.

Adiponectine

Comme la leptine, l'adiponectine est également synthétisée par le tissu adipeux. Elle est probablement l'adipokine la plus importante quantitativement puisque sa concentration plasmatique est de l'ordre du $\mu\text{g/ml}$, soit 1 000 fois plus que la concentration de leptine (de l'ordre du ng/ml). Du fait de la modulation par l'insuline (hormone contrôlant la glycémie et donc l'équilibre énergétique) sur la sécrétion de l'adiponectine, le rôle de cette dernière dans l'homéostasie énergétique a été évoqué dès sa découverte en 1995 par Scherrer et coll. [15]. Chez l'homme, il existe une relation inverse entre l'adiponectinémie et l'IMC [16].

Contrairement à la leptine, dont le rôle pro-inflammatoire est désormais reconnu [2, 7, 17], de nombreux arguments semblent plaider en faveur d'un rôle anti-inflammatoire de l'adiponectine [2, 18]. Premièrement, l'adiponectine réduit la production et/ou l'activité des cytokines pro-inflammatoires, $\text{TNF-}\alpha$ [19] et IL-6 [20]. Deuxièmement, cet effet anti-inflammatoire de l'adiponectine passe probablement par l'inhibition de l'activation de NF- κB , facteur de transcription ubiquitaire contrôlant l'expression de nombreux gènes pro-inflammatoires [20, 21]. Enfin, l'adiponectine induit la production des molécules anti-inflammatoires comme l' IL-10 [22, 23] et l'antagoniste du récepteur de l' IL-1 [23]. Magalang et coll. [24] ont trouvé que l'adiponectine inhibe également la production de l'anion superoxyde par les polynucléaires neutrophiles humains,

et réduit ainsi le stress oxydatif. Parallèlement, Yamamoto et coll. [25] ont montré l'implication probable de l'adiponectine dans la physiopathologie de la BPCO en trouvant une relation inverse entre la concentration de l'adiponectine et le stade de sévérité de la BPCO et le taux de CRP. Ces résultats renforcent d'une part l'hypothèse d'un rôle anti-inflammatoire de l'adiponectine et suggèrent d'autre part que la mesure de cette adipokine anti-inflammatoire pourrait être utile dans le suivi des malades BPCO.

Conclusion et perspectives

La coexistence de l'obésité et de certaines maladies respiratoires est suffisamment fréquente pour ne pas être fortuite [26]. Ainsi, l'association entre l'obésité et l'asthme fait l'objet d'un intérêt croissant de la part des pneumologues et des spécialistes de l'obésité [27, 28]. Parmi les facteurs pouvant relier ces deux maladies, le rôle des adipokines, peptides jouant à la fois le rôle d'hormones contrôlant le métabolisme et de cytokines pro- ou anti-inflammatoires, est de plus en plus étudié. Bien que très incomplètes, car encore trop parcellaires, nos connaissances doivent très vite s'enrichir de nouvelles données qui nous aideront à mieux comprendre le rôle de ces adipokines dans les maladies respiratoires.

Références

1. Lacquemant C, Vasseur F, Leprêtre F, Froguel P : Cytokines d'origine adipocytaire, obésité et développement du diabète. *Med Sci (Paris)* 2003 ; 19 : 809-17.
2. Fantuzzi G : Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005 ; 115 : 911-9.
3. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM : Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994 ; 372 : 425-32.
4. Stanley S, Wynne K, McGowan B, Bloom S : Hormonal regulation of food intake. *Physiol Rev* 2005 ; 85 : 1131-58.
5. Madej T, Boguski MS, Bryant SH : Threading analysis suggests that the obese gene product may be a helical cytokine. *FEBS Lett* 1995 ; 373 : 13-8.
6. Zhang F, Basinski MB, Beals JM, Briggs SL, Churgay LM, Clawson DK, DiMarchi RD, Furman TC, Hale JE, Hsiung HM, et al : Crystal structure of the obese protein leptin-E100. *Nature* 1997 ; 387 : 206-9.
7. Harle P, Straub RH : Leptin is a link between adipose tissue and inflammation. *Ann N Y Acad Sci* 2006 ; 1069 : 454-62.
8. Guler N, Kierlerer E, Ones U, Tamay Z, Salmayenli N, Darendeliler F : Leptin: does it have any role in childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2004 ; 114 : 254-9.
9. Gurkan F, Atamer Y, Ece A, Kocyigit Y, Tuzun H, Mete N : Serum leptin levels in asthmatic children treated with an inhaled corticosteroid. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004 ; 93 : 277-80.
10. Mai XM, Bottcher MF, Leijon I : Leptin and asthma in overweight children at 12 years of age. *Pediatr Allergy Immunol* 2004 ; 15 : 523-30.
11. Hamed AA, Marzouk SH, Marzouk KH, Noseworthy ME, Kamra P : The role of obesity in childhood asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2006 ; 3 : A156.
12. Sood A, Ford ES, Camargo CA Jr : Association between leptin and asthma in adults. *Thorax* 2006 ; 61 : 300-5.
13. Engbers MJ, Vachier I, Bourdin A, Mainprice B, Sterk PJ, Chanez P : Overweight women with mild asthma: a new phenotype? *Proc Am Thorac Soc* 2006 ; 3 : A790.
14. Mermis J, Komakula S, Khatri S, Jackson AC, Savill S, F. Holguin : Association of body mass index on airway mechanics and adipocyte-related cytokines in asthmatics and non-asthmatics adults. *Proc Am Thorac Soc* 2006 ; 3 : A790.
15. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF : A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995 ; 270 : 26746-9.
16. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA : Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol*

- Metab 2001 ; 86 : 1930-5.
17. Otero M, Lago R, Gomez R, Lago F, Gomez-Reino JJ, Gualillo O : Leptin: a metabolic hormone that functions like a proinflammatory adipokine. *Drug News Perspect* 2006 ; 19 : 21-6.
 18. Tilg H, Wolf AM : Adiponectin: a key fat-derived molecule regulating inflammation. *Expert Opin Ther Targets* 2005 ; 9 : 245-51.
 19. Masaki T, Chiba S, Tatsukawa H, Yasuda T, Noguchi H, Seike M, Yoshimatsu H : Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF- α in KK-Ay obese mice. *Hepatology* 2004 ; 40 : 177-84.
 20. Ajuwon KM, Spurlock ME : Adiponectin inhibits LPS-induced NF- κ B activation and IL-6 production and increases PPAR γ 2 expression in adipocytes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005 ; 288 : R1220-5.
 21. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y : Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000 ; 102 : 1296-301.
 22. Kumada M, Kihara S, Ouchi N, Kobayashi H, Okamoto Y, Ohashi K, et al. Kumada M, Kihara S, Ouchi N, Kobayashi H, Okamoto Y, Ohashi K, Maeda K, Nagaretani H, Kishida K, Maeda N, Nagasawa A, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation* 2004 ; 109 : 2046-9.
 23. Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, Enrich B, Tilg H : Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2004 ; 323 : 630-5.
 24. Magalang UJ, Rajappan R, Hunter MG, Kutala VK, Kuppusamy P, Wewers MD, Marsh CB, Parinandi NL : Adiponectin inhibits superoxide generation by human neutrophils. *Antioxid Redox Signal* 2006 ; 8 : 2179-86.
 25. Yamamoto H, Teramoto S, Yamaguchi Y, Hanaoka Y, Ouchi Y : The inverse relationship between adiponectin level and high-sensitivity CRP level in patients with COPD patients. *Proc Am Thorac Soc* 2006 ; 3 : A128.
 26. Ford ES : The epidemiology of obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005 ; 115 : 897-909.
 27. Weiss ST : Obesity: insight into the origins of asthma. *Nat Immunol* 2005 ; 6 : 537-9.
 28. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER : Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 ; 174 : 112-9.